



RYHMÄKOON VAIKUTUS VASIKOIDEN SAIRASTUVUUTEEN JA KASVUUN

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

ELK Heli Kosunen

Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto

Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon oppiaine

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2018



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen tuotantoeläinlääketieteen osasto
Tekijä - Författare - Author Heli Kosunen		
Työn nimi - Arbetets titel - Title Ryhmäkoon vaikutus vasikoiden sairastuvuuteen ja kasvuun		
Oppiaine - Läroämne - Subject Tuotantoeläinten terveyden- ja sairaanhoidon oppiaine		
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatin tutkielma	Aika - Datum - Month and year 03/2018	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 40
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>BRD eli naudan hengitystiesairauskompleksi on monisyys sairaus, joka aiheuttaa vasikkakasvattamoissa merkittäviä taloudellisia tappioita ja heikentää eläinten hyvinvointia. Kolmivaihekasvatuksessa vasikat kerätään ternivasikoina syntymätiloiltaan ja sekoitetaan usein isoiksi ryhmiksi. Suuren ryhmäkoon ajatellaan olevan yksi riskitekijä hengitystietulehduksiin sairastumiselle. Aihe on merkityksellinen sekä maatalouden taloudellisen tilanteen että eläinten hyvinvoinnin kannalta.</p> <p>Työn tavoitteena oli selvittää, väheneekö vasikoiden sairastuvuus hengitystietulehduksiin ryhmäkokoa pienentämällä. Lisäksi haluttiin selvittää sairastuvuuden ja ryhmäkoon vaikutusta vasikoiden kasvuun. Sairastuvuutta tutkittiin kliinisiä oireita seuraamalla ja mittaamalla akuutin vaiheen proteiineja. Hypoteesina tutkimuksessa oli, että eläinten sairastuvuus olisi vähäisempää pienissä ryhmissä verrattuna suuriin ryhmiin, minkä myötä eläimet kasvaisivat paremmin.</p> <p>Aineiston vasikkakasvattamon kaksi 80 vasikan kertatäyttöstä juotto-osastoa jaettiin viiteen karsinaan, joista yhteen mahtui 40 eläintä ja neljään muuhun kuhunkin 10 vasikkaa. Tutkimuksessa tutkittiin kuusi vasikkaerää eli yhteensä 480 vasikkaa. Suora kontakti karsinoiden välillä ei ollut mahdollista, mutta osaston ilmatila oli yhtenäinen. Kukin vasikkaerä tutkittiin kolme kertaa: saapumishetkellä, juoton puolivälissä ja ennen siirtoa seuraavaan osastoon. Jokaisella tutkimuskerralla tehtiin kliininen tutkimus ja otettiin verinäyte. Verinäytteistä määritettiin akuutin vaiheen proteiinit, kokonaisproteiinit, immunoglobuliinit, albumiini sekä virusvasta-aineet. Kasvumalleja varten vasikat punnittiin saapumishetkellä ja sen jälkeen kolme kertaa (50 päivän kasvu, 200 päivän kasvu ja kasvu teurasikäisenä).</p> <p>SAA:n, haptoglobiinin, albumiinin ja globuliinin keskimääräiset pitoisuudet olivat kolmannella tutkimuskerralla korkeammat pienemmissä ryhmissä verrattuna suurempiin ryhmiin. Keskimääräiset päiväkasvut olivat 50 ja 200 päivän mittauksissa paremmat isojen ryhmien vasikoilla. Teurasikäisenä keskimääräinen päiväkasvu oli sen sijaan korkeampi pienissä ryhmissä kasvaneilla vasikoilla. Lineaarisissa regressiomalleissa SAA-, haptoglobiini-, albumiini- ja globuliinipitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisempia isoissa ryhmissä kasvatetuilla eläimillä.</p> <p>Kasvumalleissa havaittiin, että ensimmäisen tutkimuskerran kohonneella SAA-pitoisuudella vaikutti olevan negatiivinen yhteys koko kasvatusajan kasvuun. Lisäksi albumiinin pitoisuudella oli negatiivinen yhteys kasvuun koko ajanjaksolla. Positiivisesti kasvuun yhteydessä olevia tekijöitä olivat mm. saapumispäivä, sukupuoli ja liharotaisuus.</p> <p>Tulokset eivät olleet yhteneviä hypoteesin kanssa. Pienissä ryhmissä SAA:n ja haptoglobiinin pitoisuudet olivat korkeammat verrattuna isoihin ryhmiin, mikä viittaa korkeampaan sairastuvuuteen pienemmissä ryhmissä. Sairastuvuudella ja päiväkasvulla voidaan kuitenkin tulosten perusteella ajatella olevan yhteys, sillä juottokauden kohonneella SAA-pitoisuudella vaikutti olevan negatiivinen yhteys koko kasvatusajan kasvuun. Aiheesta on olemassa vain vähän suomalaista aineistoa, joten lisätutkimusta tarvitaan. Tutkimusasetelma oli realistinen ajatellen tämänhetkistä naudanlihan tuotantoa Suomessa, mutta sen heikkona puolena oli luultavasti koko osaston yhteinen ilmatila.</p>		
Avainsanat - Nyckelord – Keywords BRD, naudan hengitystiesairauskompleksi, hengitystietulehdus, vasikka, akuutin vaiheen proteiinit, ryhmäkokoo		
Säilytyspaikka - Förvaringsställe - Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto		
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s) Timo Soveri, työn johtaja Leena Seppä-Lassila, työn ohjaaja		

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Vasikoiden kolmivaihekasvatus	2
2.2 Vasikoiden hengitystieinfektiot	3
2.3 Kasvatusolosuhteiden vaikutus sairastuvuuteen	13
2.4 Akuutin vaiheen proteiinit vasikoiden hengitystieinfektioissa	15
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	16
4 TULOKSET	18
4.1. Deskriptiivinen statistiikka	18
4.2. Kliiniset oireet	20
4.3 Ryhmäkoon vaikutus akuutin vaiheen proteiineihin ja globuliineihin	22
4.4 Päiväkasvut	27
4.5 Lääkitykset	31
5 POHDINTA	31
LÄHTEET	36

1 JOHDANTO

Vasikoiden hengitystietulehdukset ovat maailmanlaajuisesti merkittävän taloudellisia tappioita aiheuttava sairaus nautakasvattamoissa sekä lisäksi suuri hyvinvointiongelma. Suomessa on yleistynyt viime vuosikymmenien aikana ns. vasikoiden kolmivaihekasvatus, jossa maitotilan jälkeen välikasvatukseen kerätään vasikoita useilta eri tiloilta. Lisäksi eläimet kasvatetaan usein suurissa ryhmissä. Edellä mainittujen tietojen perusteella on helppo ymmärtää, että vasikat ovat kasvattamoissa hyvin alttiita erilaisille hengitystietulehduksille, kun suuressa ryhmässä eri tiloilta eläinten mukana tulleet patogeenit leviävät kulovalkean tavoin.

Tämä tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja kokeellisesta osuudesta. Ensiksi mainitussa käsitellään ensin yleisesti vasikoiden hengitystiesairauksia ja niiden aiheuttajia sekä maailmalla saatuja tuloksia eläinten ryhmittelyn ja olosuhteiden vaikutuksesta sairastuvuuteen. Tutkimusosiossa käsitellään vasikkakasvattamossa saatuja tuloksia eri ryhmien välillä keskittyen vasikoiden sairastuvuuteen sekä kasvuun.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, saadaanko vasikoiden sairastuvuutta hengitystietulehduksiin vähennettyä ryhmäkokoa pienentämällä. Sairastuvuutta tutkittiin oireita seuraamalla ja akuutin vaiheen proteiineja mittaamalla. Lisäksi haluttiin selvittää, mikä vaikutus vasikoiden sairastuvuudella ja ryhmäkoolla on eläinten kasvuun. Tutkimuksen hypoteesina oli, että pienemmissä ryhmissä eläinten sairastuvuus hengitystieinfektioihin olisi vähäisempää kuin suuressa ryhmässä, minkä myötä eläimet kasvaisivat paremmin.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Vasikoiden kolmivaihekasvatus

Vasikoiden kolmivaihekasvatus on nykyään yleistä Suomessa. Autio ym. (2007) mukaan alkukasvatus tapahtuu eläimen syntymätilalla. 1-3 viikon ikäisenä vasikat kerätään kotitiloiltaan kertatäyttöiseen välikasvatamoon (Autio ym. 2007, Huuskonen ym. 2005). Siellä vasikat kasvatetaan isoissa, tyypillisesti 20-50 eläimen ryhmäkarsinoissa, joista koko ryhmä siirretään 3,5-5,5 kuukauden iässä loppukasvatukseen (Autio ym. 2007). Kasvatuksen viimeinen vaihe voi tapahtua joko samassa paikassa kuin välikasvatus tai erillisellä loppukasvatustilalla (Huuskonen ym. 2005). Eläinten kerääminen eri tiloilta aiheuttaa vasikoille suuren infektiopaineen, eivätkä emältä ternimaidossa saadut vasta-aineet suojaa kaikkia ryhmässä esiintyviä taudinaiheuttajia vastaan (Autio ym. 2007). Tällöin sairastumisen riski kasvaa.

Vasikat juovat syntymänsä jälkeen aluksi ternimaitoa. Suositeltu ternimaidon määrä heti syntymän jälkeen on 2 litraa ja toinen samankokoinen annos suositellaan antamaan ensimmäisen puolen vuorokauden sisällä syntymästä (Hartikainen ym. 2012). Ternimaitovaiheen jälkeen vasikoita juotetaan maidolla, juomarehulla tai maidon ja juomarehun sekoituksella vieroitukseen asti (Svensson & Liberg 2006). Vapajuotto on yleistä suomalaisessa kolmivaihekasvatuksessa (Huuskonen ym. 2005). Vasikat vieroitetaan keskimäärin 9 viikon iässä (Lundborg ym. 2005; Svensson ym. 2003). Vasta-aineet eivät läpäise naudan istukkaa, vaan vasikka saa niitä ternimaidon mukana (Hartikainen ym. 2012). Tästä syystä ternimaidon riittävä ja varhainen saaminen on vasikan elämän kannalta erittäin oleellista. Ternimaidon laatu vasta-aineiden osalta voi kuitenkin vaihdella muuan muassa lehmän iästä, utareterveydestä, vuodenajasta ja poikimisen jälkeisen ensimmäisen lypsyn ajankohdasta riippuen (Hartikainen ym. 2012). Näin ollen voisi ajatella, ettei varhainkaan ternimaidon saaminen välttämättä turvaa vasikkaa sairastumiselta, jos maidon laatu ei ole riittävän hyvä.

Vasta-aineiden imeytymistä suolistosta verenkiertoon tapahtuu vasikan 24 ensimmäisen elintunnin aikana (Hartikainen ym. 2012). Vasikan terveyden kannalta ternimaitoa tulisi kuitenkin saada mahdollisimman pian syntymän jälkeen. Gulliksen ym. (2009) havaitsivat hengitystieinfektioiden riskin kasvavan jo silloin, jos vasikka sai ensimmäisen

ternimaitoannoksensa yli puoli tuntia syntymän jälkeen. Samassa julkaisussa riskin havaittiin kasvavan huomattavasti, jos syntymän ja ternimaidon saannin välillä kului yli 4 tuntia. Ruotsalaistutkimuksessa vasikat saivat ensimmäisen ternimaitonsa keskimäärin kolme tuntia syntymänsä jälkeen (Svensson ym. 2003). Suomalaisessa julkaisussa ensimmäisen annoksen saaminen syntymän jälkeen vaihteli puolesta tunnista 12 tuntiin, mediaanin ollessa 6 tuntia (Tenhunen ym. 2015). Ternimaidon saanti tulee varmistaa: mikäli vasikka ei itse juo, tulee sille antaa ensimmäinen annos letkuttamalla (Hartikainen ym. 2012). Edellä mainitun kirjallisuuskatsauksen mukaan letkuttamalla annetun maidon vasta-aineet eivät kuitenkaan heti imeydy: märekkouru ei sulkeudu kunnolla letkutuksen yhteydessä, jolloin kaikki maito ei kulkeudu suoraan juoksutusmahaan, vaan osa päätyy etumahoihin. Vasta tämän jälkeen maito kulkeutuu juoksutusmahaan ja sieltä edelleen ohutsuoleen, missä imeytyminen tapahtuu (Hartikainen ym. 2012).

2.2 Vasikoiden hengitystieinfektiot

BRD:llä (bovine respiratory disease complex) tarkoitetaan nautojen hengitystiesairauskompleksia, jota esiintyy yleisesti vasikkakasvattamoissa (Autio ym. 2007). BRD on monisyinen sairaus, johon liitetään useita viruksia, mykoplasmoja ja muita bakteereita, kuten *Pasteurella multocida*- ja *Mannheimia haemolytica*-bakteerit (Griffin ym. 2010, Smith 2009). BRD:n puhkeamiseen vaikuttavia tekijöitä ovat eläimen puolustusmekanismit taudinaiheuttajia vastaan, ympäristötekijät sekä taudinaiheuttajan ominaisuudet (Smith 2009). Tyypillistä taudin kehittymisessä on vasikan heikentynyt immuunipuolustus stressin takia, jolloin eläin on altis virusinfektioille. Ne puolestaan heikentävät entisestään elimistön puolustusmekanismeja, jolloin alttius sekundaarisille bakteeri-infektioille kasvaa (Edwards 2010). Hengitystietulehdukset ovat merkittävä ongelma nautakasvattamoissa, sillä se aiheuttaa suuria taloudellisia menetyksiä mm. päiväkasvun heikkenemisen kautta (Snowder ym. 2006). Lisäksi se on merkittävä hyvinvointiongelma (Härtel ym. 2004).

2.2.1 Taudinaiheuttajien määrittäminen

2000-luvun alkupuolella Suomessa tehdyissä nautojen hengitystietulehdustutkimuksissa taudinaiheuttajia on määritetty viljelemällä alahengitysteiden alueelta otettuja huuhtelunäytteitä (tracheobronchial lavage, henkitorven ja keuhkoputkien alueen huuhtelunäyte) sekä määrittämällä pariseeruminäytteistä vasta-ainepitoisuuksien muutoksia (Autio ym. 2007, Härtel ym. 2004, Nikunen ym. 2006). Huuhtelunäytteistä puhuttaessa voi usein törmätä myös nimitykseen BAL (bronchoalveolar lavage, keuhkoputkien ja keuhkorakkuloiden alueen huuhtelunäyte), jota on käyttänyt esimerkiksi Arcangioli ym. (2008). Uudemmissa julkaisuissa, kuten Seppä-Lassilan ym. (2017) tutkimuksessa, on kuitenkin käytetty huuhtelunäytteiden sijaan syväsisivelynäytteitä taudinaiheuttajien määrittämisessä.

Näytteenotto on tärkeää myös tilojen hengitystieongelmien selvittämisessä. Tiloilla eläinlääkäreiden ottamat näytteet lähetetään tutkittavaksi Kuopion Eviraan (Eviran esite). Esitteen mukaan Evirasta saa tilattua erilaisia näytteenottopaketteja hengitystietulehdusten selvittämistä varten. Tutkittavaksi voi lähettää joko syväsisively-, sierainlima-, veri- tai elinnäytteitä. Myös kokonaisten eläinten lähettäminen on mahdollista. Syväsisivelynäytteistä tehdään bakteerien (myös mykoplasmojen) viljely sekä herkkyysmääritys. RS- ja koronavirusten tutkimisessa käytetään PCR-osoitusmenetelmää. Sierainlimanäytteistä voidaan niin ikään osoittaa edellä mainittuja viruksia samalla periaatteella. Verinäytteistä voidaan tutkia *Mycoplasma bovis*- sekä virusvasta-aineiden esiintymistä (Eviran esite).

Nuorilta eläimiltä vasta-aineita määritettäessä on kuitenkin otettava huomioon ternimaidon mukana saadut maternaaliset vasta-aineet. Ternimaidosta peräisin olevien vasta-aineiden puoliintumisaika vaihtelee 11,5-16 päivän välillä (Barrington & Parish 2001). Britanniassa on kokeellisesti infektoitu vasikoita saaden ne sairastumaan hengitystieinfektioon (Dowling ym. 2002). Ennen tartuntaa otetuissa virusvasta-ainenäytteissä havaittiin vasta-aineita PIV-3:lle (parainfluenssavirus-3), RSV:lle (respiratory syncytial virus) sekä BVDV:lle (bovine viral diarrhoea virus). Vasikoista lopetuspäivänä otetuissa näytteissä virusvasta-ainetasot olivat laskeneet ensimmäisestä määrittämisestä. Nämä vasta-aineet olivat siis emältä saatuja vasta-aineita, eivätkä vaste akuuttiin infektiin (Dowling ym. 2002). Maternaaliset vasta-aineet voivat myös häiritä vasikan omaa vasta-ainetuotantoa (Härtel ym. 2004).

2.2.2 Virukset

Suomessa yleisimmin esiintyviä hengitystiesairautta aiheuttavia viruksia ovat parainfluenssavirus-3 (PIV-3), naudan adenovirus (BAV), naudan koronavirus (BCV) ja RS-virus (BRSV, bovine respiratory syncytial virus) (Autio ym. 2007; Härtel ym. 2004; Nikunen ym. 2007). Vuonna 2016 Eviraan lähetetyistä näytteistä yleisimmin todettuja hengitystieviruksia olivat RS- ja koronavirukset (Evira 2017).

Pohjoismaisissa tutkimuksissa on havaittu, että RSV:n, PIV-3:n ja BCV:n vasta-aineita löytyy valtaosalla aineistoon kuuluneista karjoista (Autio ym. 2007; Gulliksen ym. 2009). Autio ym. (2007) tutkimusaineistossa myös naudan adenovirukselle löytyi vasta-aineita suuresta osasta vasikkakasvattamoja. Joidenkin tutkimusten mukaan myös BVDV (bovine viral diarrhoea virus, naudan virusripulivirus) aiheuttaa virusripulin lisäksi myös hengitystiesairautta ja kuuluu näin ollen BRD-kompleksiin (Arcangioli ym. 2008). Tätä tukee myös havainto, että BVDV-positiivisilla lypsykarjatiloiilla että lehmävasikoiden riski korostuneisiin hengityssäiniin on suurempi kuin BVDV-negatiivisissa karjoissa (Lundborg ym. 2005). Suomi on todettu BVDV:sta vapaaksi vuonna 2010 (Evira 2012). Maailmalla merkittävä on BHV-1-viruksen (bovine herpesvirus, naudan herpesvirus) aiheuttama IBR (infectious bovine rhinotracheitis, infektiivinen naudan rinotrakeiitti), jota ei kuitenkaan esiinny Suomessa (Härtel ym. 2004).

Gulliksen ym. (2009) mukaan yksittäisten virusten merkitystä hengitystiesairauteen on vaikeaa määritellä. Yleisesti voidaan kuitenkin sanoa, että virustartunnat aiheuttavat hengitysteiden limakalvojen vaurioitumista ja elimistön puolustusmekanismien heikkenemistä, jolloin hengitystiet ovat alttiimpana muille virusinfektioille sekä sekundäärisille bakteeri-infektioille (Edwards 2010, Smith 2009). Virukset infektoivat pääasiassa ylähengitysteitä aiheuttaen riniittiä (nenäontelon tulehdusta), trakeiittia (henkitorven tulehdusta) ja bronkiittia (keuhkoputkentulehdusta) (Callan & Garry 2002).

PIV-3-virus kuuluu paramyksenoviruksiin (Ellis 2010). Sen aiheuttaman sairauden oireet voivat olla lieviä ja monesti se on täysin oireeton (Smith 2009). Komplisoitumattomassa virusinfektiossa oireina esiintyy kuumetta, sierainvuotoa ja yskää, jotka menevät ohi muutamassa päivässä (Ellis 2010, Smith 2009). Tärkeintä PIV-3:n aiheuttamissa virustartunnoissa on kuitenkin sen aiheuttama altistus muille patogeeneille, kuten muille

viruksille tai esimerkiksi *Mannheimia haemolytica*-bakteerille (Smith 2009). PIV-3-virus vaikuttaa hengitysteiden värekarvalliseen epiteeliin, alveolien epiteeliin sekä makrofageihin, jolloin värekarvallisen epiteelin puhdistustoiminta heikkenee ja fagosytoosi vähenee. Tällöin eläimen puolustuskyky heikkenee sekundaarisia bakteerinfektioita vastaan (Quinn ym. 2011). Sekundäärinen infektio aiheuttaa oireiden pahenemisen (Smith 2009).

BCV aiheuttaa vasikoilla eniten ripulia, mutta se tunnetaan myös hengitystieinfektioiden aiheuttajana (Smith 2009, Quinn ym. 2011). Virus replikoituu ohut- ja paksusuolen soluissa ja tuhotessaan kypsiä enterosyyttejä aiheuttaa malabsortiivisen ripulin, jonka lisäksi eläimellä voi olla sierain- ja silmävuotoa sekä yskää (Quinn ym. 2011).

BAV on laajalle levinnyt virus, jonka aiheuttamat infektiot ovat usein piileviä (Smith 2009). BAV:sta on tunnistettu kymmenen eri serotyyppiä (Smith 2009). Suomessa vastaaineita on löytynyt ainakin kahdelle serotyypille, BAV-3:lle ja BAV-7:lle (Härtel ym. 2004; Nikunen ym. 2007). Sen taudinaiheutuskykyä on ollut hankalaa selvittää, sillä usein se eristetään yhdessä muiden virusten ja bakteerien kanssa (Smith 2009). Murray ym. (2016) kirjallisuuskatsauksen mukaan monet tutkimukset ovat kuitenkin antaneet viitteitä siitä, että BAV-3-serotyypillä olisi merkitystä joissain BRD:n taudinpurkauksissa.

BRSV on merkittävä virus naudan hengitystiesairauskompleksissa (Brodersen 2010, Quinn ym. 2011). Infektio on yleisin syksyllä tai talvella (Quinn ym. 2011). Virus leviää eläimestä toiseen aerosolina tai suorassa kontaktissa, ja eläimeen päästyään replikoituu hengitysteiden värekarvaepiteelillä (Quinn ym. 2011). Oireet voivat kehittyä nopeasti, ja ne voivat vaihdella oireettomista vakaviin (Brodersen 2010, Smith 2009, Quinn ym. 2011). Kaikista varhaisimpia oireita ei välttämättä edes huomata (Smith 2009). Oireina esiintyy muun muassa kuumetta, silmä- ja sierainvuotoa, yskää sekä tihentynyttä hengitystä (Brodersen 2010, Smith 2009). Taudin inkubaatioaika vaihtelee 2-5 päivään (Quinn ym. 2011). Oireet ovat kaikista huomattavimpia alle 6 kk ikäisillä naudoilla (Smith 2009). Ongelma koskettaa siis läheisesti juuri vasikkakasvatamossa kasvatettavia eläimiä. Kuolleisuus voi olla suurta, jopa 20 % (Quinn ym. 2011). Sairastuneilla eläimillä on havaittu obduktioissa vakavia keuhkomuutoksia (Brodersen 2010), joten korkea kuolleisuus on ymmärrettävää. Taudin vakavuutta lisää *M. haemolytica*n tai toisen viruksen aiheuttama sekundääri-infektio (Smith 2009).

BVDV kuuluu pestiviruksiin (Radostits ym. 2007). Se replikoituu ylähengitysteiden limakalvoilla (Quinn ym. 2011). Virusta voi havaita monista viruserittäjän eritteistä, kuten sierain- ja silmävuodoista, syljestä, siemennesteestä, ulosteesta ja virtsasta (Radostits ym. 2007). Tärkeitä infektion levittäjiä ovat jo sikiökaudella infektoituneet yksilöt, jotka ovat viruksen pysyviä erittäjiä (Quinn ym. 2011, Radostits ym. 2007). Viruksella on immunosuppressiivinen vaikutus ja se altistaa hengitysteiden ja suoliston sairauksille (Quinn ym. 2011). Yleensä infektio on subkliininen, mutta oireilevalla yksilöllä voi esiintyä ruokahalun heikkenemistä, vaisuutta, kuumetta ja ripulia (Quinn ym. 2011).

2.2.3 Mykoplasmat

Mykoplasmat ovat pieniä, soluseinättömiä bakteereita (Smith 2009). Merkittävimpiä mykoplasmoja vasikoiden hengitystiesairauksien kannalta Suomessa vaikuttavat olevan *Mycoplasma dispar*- ja *Mycoplasma bovis* -bakteerit.

Suomessa yleinen mykoplasma bakteeri on *M. dispar* (Härtel ym. 2004; Nikunen ym. 2007). Se voi esiintyä yhdessä muiden mykoplasmojen tai esimerkiksi *P. multocida* -bakteerin kanssa (Härtel ym. 2004). Yleisyydestään huolimatta *M. disparin* ei ole suomalaisissa tutkimuksissa havaittu aiheuttavan oireita (Nikunen ym. 2007). Maunsell & Donovan (2009) kirjallisuuskatsauksen mukaan ulkomailla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että *M. dispar* häiritsee henkitorven värekarvojen toimintaa ja voi näin ollen toimia altistavana tekijänä muille patogeeneille. Saman katsauksen mukaan kokeellisissa *M. dispar* -infektioissa on myös saatu aikaiseksi satunnaisia keuhkotulehduksia vasikoille.

Vielä 2000-luvun alkupuolella *M. bovis* -bakteeria ei tavattu Suomessa (Autio ym. 2007; Härtel ym. 2004; Nikunen ym. 2006). Myös Norjassa tilanne oli vastaavanlainen kuin Suomessa (Gulliksen ym. 2007). Muualla Euroopassa tilanne *M. bovis* -bakteerin osalta ei ole ollut näin valoisa: esimerkiksi Ranskassa kahdeksalla yhdeksästä tutkimukseen osallistuneesta vasikkakasvattamosta havaittiin sitä (Arcangioli ym. 2008). Nykyään *M. bovis* -bakteeria esiintyy kuitenkin myös Suomessa: ensimmäinen havainto tehtiin marraskuussa 2012 pohjoissavolaisessa vasikkakasvattamossa (Evira 2013). Sen jälkeen

uusia tautitapauksia on havaittu sekä lypsykarja- että lihakarjatiljoilla: esimerkiksi vuoden 2016 aikana uusia *M. bovis* -tartuntoja todettiin yli 35 lihakarjassa (Evira 2017).

M. bovis voi aiheuttaa hengitystieoireita yksinäänkin, mutta usein tartuntaan liittyy sekainfektio joidenkin tässä katsauksessa esiteltyjen virusten tai bakteereiden kanssa (Caswell ym. 2010, Maunsell & Donovan 2009). Patogeeni voi kolonisoitua ylähengitysteiden limakalvoille ja elää siellä pitkiäkin aikoja aiheuttamatta eläimelle oireita (Maunsell & Donovan 2009). Hengitystieoireiden lisäksi se voi aiheuttaa mm. sisäkorvantulehduksia ja niveltulehduksia sekä lehmillä myös utaretulehduksia (Maunsell & Donovan 2009).

2.2.4 Muut bakteerit

Yleisiä bakteeritulehduksen aiheuttajia hengitysteissä ovat esimerkiksi naudan ylähengitysteiden normaaliflooraan kuuluvat gramnegatiiviset, aerobisissa oloissa viihtyvät *Mannheimia haemolytica*-, *Histophilus somni*- ja *Pasteurella multocida* -bakteerit, jotka kaikki kuuluvat *Pasteurellaceae* -heimoon (Quinn ym. 2011). Kuten aiemmin todettiin, virusinfektio voi toimia altistavana tekijänä, jolloin normaalitilanteessa vaaraton bakteeri pääsee lisääntymään ja aiheuttamaan hengitystieinfektion (Smith 2009). Muuksi mahdolliseksi bakteeri-infektion aiheuttajaksi on havaittu esimerkiksi *Arcanobacterium pyogenes* (Arcangioli ym. 2008). Nykyään bakteeri tunnetaan nimellä *Trueperella pyogenes*. Jäljempänä työssä käytetään viimeiseksi mainittua nimitystä, vaikka viitatussa julkaisussa käytettäisiinkin *A. pyogenes* -nimeä.

Suomessa yleisin löydös on *Pasteurella* -suvun bakteerit (Härtel ym. 2004). Nikunen ym. (2006) löydökset tukevat edellä mainitun tutkimuksen löydöksiä: *P. multocida* oli yleisin vasikoiden hengitysteistä otetuista huuhtelunäytteistä löytyvä bakteeri. Vuonna 2016 Eviraan lähetetyistä nautojen hengitystienäytteistä todettiin *P. multocida* -bakteerin lisäksi myös jo aiemmin mainittuja *M. haemolytica*- ja *H. somni* -bakteereita. Näiden lisäksi *Ureaplasma diversum* todettiin lähes sadassa näytteessä (Eviran julkaisuja 2016).

P. multocida voi aiheuttaa hengitystietulehduksen joko yksinään tai yhdessä muiden taudinaiheuttajien, kuten *Fusobacterium necrophorum*- ja *T. pyogenes* -bakteerien,

kanssa (Härtel ym. 2004). Nikunen ym. (2006) mukaan *P. multocida* on myös aiheuttanut akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksien kohoamista veressä.

M. haemolytica kykenee lisääntymään tehokkaasti ja aiheuttamaan esimerkiksi vakavan bronkopneumonian vasikan immuunipuolustuksen heikennyttyä esimerkiksi kuljetusstressin tai virusinfektion takia (Smith 2009).

H. somni-bakteerin aiheuttaman hengitystietulehduksen oireet vaihtelevat lievistä vakaviin (Smith 2009). Murray ym. (2016) katsauksen mukaan *H. somni* on merkittävä patogeeni nautojen hengitystiesairauskompleksissa ja sen esiintyvyys on suhteellisen korkea.

2.2.5 Tartunta

Virukset leviävät helposti sekä ilman välityksellä että suorassa kontaktissa, mutta viruksen kannalta tehokkaampaa on suorassa kontaktissa leviäminen (Svensson & Liberg 2006). Näiden lisäksi sairaan eläimen eritteillä kontaminoitunut ympäristö on tärkeä tartuntalähde, mutta taudinaiheuttajien selviytymiskyky ympäristössä vaihtelee (Callan & Garry 2002). Erityisesti kliinisesti sairast eläimet erittävät runsaasti taudinaiheuttajia hengitystie-eritteissään, mutta erittäjänä voi ajoittain toimia myös kliinisesti terveen näköinen eläin (Callan & Garry 2002). *M. bovis*-tartunnan vasikka voi saada hengitystie-eritteiden lisäksi infektoituneesta maidosta, synnytyskanavan eritteistä tai kongenitaalisesti emältään (Maunsell & Donovan 2009).

2.2.6 Oireet

Tyypillisiä hengitystiesairauden oireita ovat kuume, hengitykseen liittyvät muutokset (esim. kohonnut hengitystiheys, korostuneet hengitysäänet, vaikeutunut hengitys), sierainvuoto ja yskä (Arcangioli ym. 2007; Autio ym. 2007; Nikunen ym. 2007; Svensson ym. 2003). Esimerkiksi *P. multocida*-bakteerin on havaittu aiheuttavan yleisoireita jo hyvin pian infektion saamisen jälkeen: 75 %:lla kokeeseen osallistuneista vasikoista havaittiin oireita jo 4-6 tuntia bakteerille altistumisen jälkeen. Yskää lukuun ottamatta saman tutkimuksen vasikoilla havaittiin edellä mainittuja oireita sekä lisäksi myös

muutoksia käyttäytymisessä: eläimet makasivat normaalia enemmän, olivat vaisuja eivätkä reagoineet normaalisti ympäristön ärsykkeisiin (Dowling ym. 2002). Myös Nikunen ym. (2007) havaitsi *P. multocida* -bakteerin yhteyden muuttuneisiin hengitysäniiniin ja -tiheyteen, kuumeeseen ja sierainvuotoon. Saman patogeenin aiheuttamaa sairautta sairastavat eläimet voivat kuitenkin oireilla keskenään eri tavoin (Snowder ym. 2006). Todennäköinen selitys erilaiselle oireilulle voisi olla eläimen immuunipuolustuksen tila.

Kaikki hengitystiesairaat eläimet eivät kuitenkaan välttämättä oireile. Erään tutkimuksen vasikoista jopa puolella oli teurastuksen jälkeisessä tutkimuksessa keuhkomuutoksia, vaikka kliinisten oireiden esiintyvyys kasvatuksen aikana oli alhaisempaa. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös, että mikäli eläin oireili kasvatuksen alkuvaiheessa, keuhkomuutosten esiintyvyys teurastuksen jälkeen oli vähäistä. Vahvin yhteys samassa julkaisussa sen sijaan havaittiin kaksi viikkoa ennen teurastusta oireilleiden eläinten ja kohtalaisten tai vakavien keuhkomuutosten välillä (Leruste ym. 2012).

2.2.7 Hengitystiesairauksien esiintyminen

Hengitystiesairauksien insidenssin eli ilmaantumisen on havaittu kasvavan merkittävästi 5 päivää kasvattamoon saapumisen jälkeen (Snowder ym. 2006). Lago ym. (2006) puolestaan huomasi hengitystiesairauksien prevalenssin eli esiintyvyyden kasvavan vasikan toisesta elinviikosta alkaen, ollen korkeimmillaan 7. viikon ikäisillä vasikoilla.

2.2.8 Riskitekijät

Vasikoiden kasvattamisen kasvattamoissa voisi ajatella olevan riskitekijä hengitystietulehduksiin sairastumiselle. Vasikat kerätään kasvattamoihin useilta tiloilta ja kasvatetaan usein isoissa ryhmissä (Autio ym. 2007). Kuten edellä mainitussa Autio ym. (2007) julkaisussa todettiin, isoissa ryhmissä patogeenit pääsevät leviämään helposti yksilöstä toiseen eikä kaikilla yksilöillä ole kaikilta taudinaiheuttajilta suojaavia vasta-aineita veressään. Yksittäisillä tekijöillä ei sen sijaan vaikuttaisi olevan niin suurta

merkitystä sairastumisen kannalta verrattuna tekijöiden yhteisvaikutukseen, sillä BRD:lle altistavien tekijöiden on havaittu toimivan synergistisesti (Callan & Garry 2002).

Vasikan immuunistatus on oleellisessa osassa hengitystieinfektioihin sairastumisessa (Radostits ym. 2007). Suomessa vasikoita ei rokoteta hengitystieinfektioita vastaan (Härtel ym. 2004), joten emältä saadut vasta-aineet ovat tärkeässä roolissa elimistön puolustautuessa patogeeneja vastaan. Kuten aiemmin mainittiin, useat julkaisut ovat osoittaneet, että vasikan ternimaidon saanti varhaisessa vaiheessa on erittäin tärkeää (Gulliksen ym. 2009, Hartikainen ym. 2012). On helppoa päätellä, että puutteellisesti ternimaitoa saaneella vasikalla maternaalisten vasta-aineiden antama suoja on heikko. Ternimaidon lisäksi myös muilla ruokinnallisilla tekijöillä on vaikutusta vasikoiden sairastumisriskiin (Smith 2009). Esimerkiksi riittämätön energian, valkuaisaineiden tai vitamiinien ja hivenaineiden saanti heikentää vasikan vastustuskykyä ja lisää sairastumisen riskiä (Smith 2015). Vastustuskyvyn heikkenemisen lisäksi myös vasikan kasvu heikkenee, mikäli ravinnon saanti ei ole riittävää (Gorden & Plummer 2010).

Kuljetuksen aiheuttama stressi heikentää immuunipuolustusta, jolloin elimistössä olevat opportunistiset bakteerit pystyvät kolonisoitumaan (Radostits ym. 2007). Riski patogeeneille altistumiseen kasvaa vasikoiden karsinoiniin ryhmittelyn sekä vieroituksen aikana (Callan & Garry 2002). Tämän voisi myös päätellä johtuvan edellä mainittujen asioiden aiheuttamasta stressistä.

Svensson ym. (2003) mukaan ryhmäkarsinoissa vieroittamattomilla vasikoilla myös liian vähäinen tuttien määrä lisää patogeenien tartuntamahdollisuuksia. Saman julkaisun mukaan on toisaalta kuitenkin huomioitava, että vasikat ovat joka tapauksessa kontaktissa keskenään. Merkitys sairastumisen kannalta ei siis välttämättä ole niin suuri kuin muilla tekijöillä. Myös muilla kasvatusolosuhteisiin liittyvillä tekijöillä voidaan vaikuttaa vasikoiden sairastuvuusriskiin, niistä tarkemmin luvussa 2.3.

2.2.9 Lääkitykset

Suomessa antibioottien ennaltaehkäisevä käyttö on hyvin vähäistä (Autio ym. 2007). Suomalaisen lainsäädännön mukaan mikrobilääkkeiden käyttö infektion tai sairauden ennaltaehkäisyyn on kiellettyä ilman eläinlääketieteellisiä perusteita (MMM 17/14, liite

2, luku 5). Myöskään rokotteita ei käytetä hengitystiesairauksien ennaltaehkäisyyn (Härtel ym. 2004).

Suomessa ei ole juurikaan tehty tutkimusta vasikoiden hengitystietulehduksiin käytetyistä mikrobilääkityksistä. Evira on kuitenkin julkaissut mikrobilääkkeiden käyttösuositukset tärkeimpien tulehdus- ja tartuntatautien hoitoon (Elintarviketurvallisuusvirasto Evira ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016). Sen mukaan vasikoiden lääkitsemisessä tulee ottaa huomioon erityisesti valmisteiden kudosärsyttävyys, jonka vuoksi mahdollisuuksien puitteissa tulisi käyttää suonensisäisiä valmisteita. Suonensisäisten valmisteiden käytön voi kuitenkin ajatella olevan käytännössä hankalaa, sillä eläinlääkäri on yleensä antamassa potilaalle vain ensimmäisen annoksen lääkettä. Lainsäädännön mukaan eläinlääkäri saa luovuttaa tilalle vain nahanalaisesti tai lihaksensisäisesti annosteltavia valmisteita (MMM 17/14, liite 3, luku 2). Terveystieteiden vastuu eläinlääkäri voi luovuttaa lääkkeitä vasikkakasvattamoihin myös varalle, mikäli tilalle on tehty terveystietosopimus ja siihen on kirjattuna riittävät ohjeet lääkkeiden käyttöaiheista ja annostelusta (MMM 17/14, liite 4, luku 2). Lainsäädännön mukaan mikrobilääkkeitä luovutettaessa eläinlääkärin tulee kuitenkin ottaa huomioon mikrobiologisen diagnoosin varmistaminen ja patogeenien herkkyys mikrobilääkkeille. Tämän vuoksi mikrobiologisia näytteitä tulee ottaa vähintään kerran vuodessa (MMM 17/14, liite 2, luku 5; MMM 17/14, liite 4, luku 2).

Mikrobilääkesuosituksissa *P. multocida*-, *M. haemolytica*-, *H. somni*-, *Mycoplasma* sp.- ja *Ureaplasma* sp. -bakteerien aiheuttaman hengitystietulehduksen ensisijaiseksi hoidoksi suositellaan oksitetrazykliiniä, jonka annossuositus on 10 mg/kg. Toissijaisena hoitona voidaan samojen suositusten mukaan käyttää bentsyyliipenisilliiniä tai makrolideja. *M. bovis* -bakteerin aiheuttaman keuhkotulehduksen hoitoon suositellaan niin ikään oksitetrazykliiniä vähintään 7 vuorokauden mittaisena kuurina. Suositusten mukaan oksitetrazykliini tulisi vaihtaa makrolidiin, mikäli sairauden oireet eivät helpota muutamassa päivässä tai pahenevat. Lääkkeen vaihtoa suositellaan myös, mikäli oireilu alkaa uudestaan viikon sisällä (Elintarviketurvallisuusvirasto Evira ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016). Pyörälä & Rantalan (2016) julkaisun mukaan markkinoilla on olemassa makrolidivalmisteita, joilla on hyvin pitkä puoliintumisaika. Tämän vuoksi lääkityksenä voi olla pelkkä kerta-annos, johon kuitenkin voi liittyä sekä lääkkeen tehoon, mikrobilääkeresistenssiin että eläinten

hyvinvointiin liittyviä ongelmia (Pyörälä & Rantala 2016). Tuottajan työmäärää lääkkeen kerta-annostelu sen sijaan vähentää.

Ulkomailla eläinten rutiininomainen lääkitys ennaltaehkäisevästi on arkipäivää: eläimet saavat antibioottia heti kasvattamoon saavuttuaan, jolloin saadaan vähennettyä hengitystiesairauksien esiintymistä (Rérat ym. 2012).

Antibioottiresistenssi on kasvava ilmiö myös suomalaisissa karjoissa: vuonna 2016 Eviraan lähetetyissä näytteissä havaittiin usealla tilalla resistenttejä *P. multocida*- ja *M. haemolytica* -kantoja (Eviran julkaisuja 2016). Rérat ym. (2012) mukaan eräässä ulkomaisessa tutkimuksessa edellä mainittujen bakteereiden kantojen on havaittu olevan resistenttejä streptomysiinille, tetrasykliineille, sulfonamideille ja trimetopriimi-sulfonamidille.

Mikrobilääkesuosituksissa suositellaan näytteiden ottamista hengitystietulehdukseen sairastuneista vasikoista. Mikäli tilalla havaitaan lääkkeiden huonoa tehoa tai lääkitykset toistuvat usein, suositellaan ottamaan näytteitä vähintään kerran vuodessa (Elintarviketurvallisuusvirasto Evira ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta 2016).

2.3 Kasvatusolosuhteiden vaikutus sairastuvuuteen

2.3.1 Vasikoiden ryhmittely

Suomessa vasikoita kasvatetaan tyypillisesti 20-50 eläimen ryhmäkarsinoissa (Autio ym. 2007). Jäljempänä tässä kappaleessa mainituissa tutkimuksissa on havaittu, että ryhmäkoolla on merkitystä sekä eläinten terveyteen että kasvuun. Hengitystiesairauksien ilmaantuvuuden on havaittu kasvavan suuremmissa karsinoissa verrattuna pienempiin karsinoihin (Svensson & Liberg 2006). Kyseisessä tutkimuksessa pienissä karsinoissa vasikoita oli alle 10, kun taas isommissa karsinoita eläimiä oli 12-18. Vastaavia tuloksia on saatu myös muissa tutkimuksissa. Brscic ym. (2012) havaitsi vasikoiden vaikeutuneen hengityksen esiintyvyyden kasvavan ryhmäkoon suurentuessa. Myös Abdelfattah ym. (2014) tutkimuksessa suuremmissa ryhmissä olleet vasikat yskivät enemmän kuin pienemmissä ryhmissä olleet. Isommat ryhmät olivat viimeisenä mainitussa julkaisussa

tosin edelleen suomalaisiin tutkimuksiin verrattaessa pieniä, sillä niissä eläimiä karsinoissa oli kahdeksan. Ryhmien kesken ei kyseisessä julkaisussa havaittu eroa sierainvuodon määrässä ensimmäisten kuukausien aikana, mutta hieman yllättävästi neljännen kuukauden aikana pienissä ryhmissä havaittiin enemmän sierainvuotoa kuin isoissa ryhmissä.

Isoissa ryhmäkarsinoissa suorien kontaktien määrä vasikoiden kesken lisääntyy, kun taas pienemmissä ryhmissä turpakontakteja on vähemmän, mikä voisi selittää vähäisempää sairastuvuutta (Svensson & Liberg 2006). Myös Callan & Garry (2002) mukaan ryhmäkoon pienentämisellä saadaan vähennettyä patogeeneille altistuvien eläinten määrää. Lisäksi isoissa karsinoissa sairaiden vasikoiden havaitseminen ja hoito on vaikeampaa kuin pienemmissä ryhmissä (Abdelfattah ym. 2014).

Lypsykarjatiloiilla suurissa ryhmäkarsinoissa voi olla keskenään eri-ikäisiä yksilöitä (Härtel ym. 2004; Svensson ym. 2003). Eri-ikäisten vasikoiden kesken lisääntyneet kontaktit lisäävät riskiä hengitystieinfektioon sairastumiselle (Svensson ym. 2003). Vasikkakasvattamoissa vasikat ovat keskenään kuitenkin suunnilleen yhtä vanhoja, sillä vasikat noudetaan kotitiloiltaan 1-3 viikon iässä (Autio ym. 2007, Härtel ym. 2004). Kertatäytteisessä kasvattamossa tätä ongelmaa ei siis pitäisi olla.

2.3.2 Karsinarakenteet

Keskenään eri karsinoissa elävien vasikoiden ei tulisi päästä koskemaan toisiaan, koska virukset leviävät kaikista tehokkaimmin suorassa kontaktissa (Svensson & Liberg 2006). Karsinarakenteiden tulisi siis olla sellaiset, että tämä estyy. Lago ym. (2006) mukaan karsinan seinien kiinteyttä lisäämällä saadaan vähennettyä turpakontakteja, mutta lisäksi sen arvellaan myös vähentävän ilman välityksellä leviävien bakteereiden vaihtoa karsinoiden välillä ainakin kasvattamoissa, joissa on luonnollinen ilmanvaihto. Toisaalta kiinteiden seinät estävät karsinan ilmanvaihtoa, jolloin ilmassa leijuvat bakteerit jäävät karsinaan (Gorden & Plummer 2010, Lago ym. 2006). Lisääntynyt bakteereiden määrä karsinassa puolestaan lisää vasikoiden riskiä sairastua hengitystieinfektioon (Lago ym. 2006).

2.3.3 Lämpötila, ilmanlaatu ja –kosteus, vetoisuus

Vasikkakasvattamoissa tulisi välttää äärimmäisiä lämpötilan vaihteluja, sillä sekä hyvin kuuma että kylmä ilma aiheuttavat eläimille stressiä ja näin ollen heikentävät vasikan puolustuskykyä (Smith 2009). Lämpötilan vaihteluiden lisäksi muita riskitekijöitä sairastumiselle ovat lisäksi korkea ilmankosteus, runsas pölyn määrä sekä haitalliset kaasut, esimerkiksi ammoniakki (Callan & Garry 2002). Ammoniakin haitallisuus perustuu siihen, että se kykenee vaurioittamaan hengitysteiden normaaleja puolustuskansimeja (Smith 2009). Ilmankosteus vaikuttaa bakteereiden määrään ja selviytymiseen ilmatilassa (Callan & Garry 2002, Smith 2009). Riittävällä ilmanvaihdolla saadaan rajoitettua ilmankosteuden liiallista nousua (Callan & Garry 2002, Smith 2009). Samalla hyvä ilmanvaihto vähentää taudinaiheuttajien, haitallisten kaasujen ja pölyn määrää ja sillä saadaan ylläpidettyä sopivaa lämpötilaa (Callan & Garry 2002). Kasvatustila ei kuitenkaan saa olla vetoisa, koska vetoisuuden on havaittu lisäävän riskiä korostuneisiin hengitysäniin (Lundborg ym. 2005).

2.4 Akuutin vaiheen proteiinit vasikoiden hengitystieinfektioissa

Akuutin vaiheen proteiinit ovat maksassa esimerkiksi tulehdustiloissa sekä kudosaaurioiden yhteydessä muodostuvia proteiineja (Nikunen ym. 2007, Orro ym. 2011). Fibrinogeeni, haptoglobiini ja SAA (seerumin amyloidi-A) ovat positiivisia akuutin vaiheen proteiineja, jotka noustessaan toimivat merkinä tulehduksesta (Nikunen ym. 2007). Albumiini sen sijaan toimii negatiivisena akuutin vaiheen proteiinina, eli tulehdustilassa sen pitoisuus plasmassa laskee (Jacobsen ym. 2004). Globuliinien pitoisuudet plasmassa antavat viitteitä vasikan ternimaidon saannista (Hartikainen ym. 2012). Muita akuutin vaiheen proteiineja ovat LBP (lipopolysaccharide binding protein, lipopolysakkarideja sitova proteiini) ja AGP (alfa1-acid glycoprotein, alfa1-hapan glykoproteiini) (Nikunen ym. 2007, Orro ym. 2011).

Akuutin vaiheen proteiinien muodostumisen vaihtelua eri taudinaiheuttajien yhteydessä on tutkittu eri tutkimuksissa. Nikunen ym. (2007) havaitsi *P. multocida*- bakteerin esiintymisen olevan yhteydessä kaikkien tutkittujen akuutin vaiheen proteiinien (kaikki edellisessä kappaleessa mainitut proteiinit lukuun ottamatta globuliineja ja albumiinia)

pitoisuuksien nousuun. RS-viruksen aiheuttamaa hengitystietulehdusta sairastavilla vasikoilla havaittiin puolestaan kohonneita SAA:n ja LBP:n pitoisuuksia (Orro ym. 2011). Saman julkaisun mukaan virusinfektion jälkeinen bakteeritulehdus nosti SAA- ja LBP-pitoisuuksia voimakkaammin kuin pelkkä viruksen aiheuttama tulehdus. Tutkimusryhmä havaitsi lisäksi myös haptoglobiinin pitoisuuksien nousevan, mikäli vasikalla oli bakteerin aiheuttama hengitystietulehdus. Myös vasikan iän on havaittu vaikuttavan akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksiin (Orro ym. 2008).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus suoritettiin vasikkakasvattamossa Pohjanmaalla. Kaksi 80 vasikan kertatäyttöstä juotto-osastoa jaettiin viiteen karsinaan, joista yhteen mahtui 40 eläintä (kontrolliryhmä) ja neljään muuhun karsinaan kuhunkin 10 eläintä. Kummassakin juotto-osastossa tutkittiin kolme sinne saapunutta 80 eläimen vasikkaryhmää. Yhteensä tutkittavia eläimiä kertyi siis kuuden erän verran eli yhteensä 480 vasikkaa. Eläimet jaettiin satunnaisesti saapumisjärjestyksessään joko isompaan tai pienempään karsinaan.

Suora kontakti ja pisaratartunta karsinoiden välillä oli estetty kiinteiden väliaitojen avulla. Osaston ilmatila oli kuitenkin yhtenäinen. Pienemmissä karsinoissa oli joka toisessa kaksi tuttia ja joka toisessa kymmenen tuttia.

Kukin vasikkaerä tutkittiin kolmen viikon välein yhteensä kolme kertaa: ensimmäisen kerran eläinten saapuessa kasvattamoon, seuraavaksi juoton puolivälissä ja viimeisen kerran ennen niiden siirtoa seuraavaan osastoon. Jokaisella kerralla kirjattiin ylös eläinten kliiniset oireet sekä otettiin verinäyte. Verinäytteitä otettiin tutkimuksen aikana yhteensä 1440 kpl. Niistä tutkittiin akuutin vaiheen proteiinit (haptoglobiini ja seerumin amyloidi-A), kokonaisproteiinit, immunoglobuliinit, albumiini sekä virusvasta-aineet. Virusvasta-aineet tutkittiin koronaviruksen, RS-viruksen ja PIV-3 -viruksen osalta.

Seerumi säilytettiin pakastettuna määritysten suorittamiseen saakka. Haptoglobiinin pitoisuudet määritettiin Makimura & Suzukin (1982) kuvailemalla haptoglobiini-hemoglobiini sitoutumismenetelmällä. Edellä mainittua menetelmää mukailtiin Alsemgeest ym. (1994) kuvailemalla tavalla, jossa kromogeeni-o-dianisidiini

substituoitiin tetrametyylibentsidiinillä. SAA-pitoisuudet määritettiin valmistajan ohjeiden mukaan kaupallisella ELISA-testillä (Phase SAA assay, Tridelta Development Ltd., Maynooth, Co. Kildare, Irlanti). Kokonaisproteiinien ja albumiinin pitoisuudet määritettiin automaattisella kliinisen kemian analysaattorilla (KONE Pro, Thermo Fisher Scientific, Vantaa, Suomi). Globuliinien pitoisuudet laskettiin viimeksi mainittujen pitoisuuksien perusteella (globuliinit = kokonaisproteiinit – albumiini).

Kliinisessä tutkimuksessa kirjattiin ylös hengitysfrekvenssi, mahdolliset silmä- ja sierainvuodot ja ripuli, rektaalilämpö, navan ja nivelten kunto sekä eläimen yleinen olemus. Myös muut mahdolliset oireet kirjattiin ylös. Myös vasikoiden saamat lääkkeet merkittiin ylös.

Tutkitut vasikat luokiteltiin kirjanpidossa hengitystiesairauksien suhteen asteikolla 1-3, jossa 1 tarkoitti tervettä, 2 tartunnan saanutta ja 3 sairasta. Luokkaan 1 luokitelluilla vasikoilla ei havaittu hengitystietulehduksen oireita. Tartunnan saaneiksi kirjattiin eläimet, joilla havaittiin silmä-/sierainvuotoa, kohonnut hengitystiheys ($>45/\text{min}$), normaalista poikkeava hengitystapa tai kohonnut rektaalilämpö ($>39,5\text{ C}$) mutta ei muun sairauden oireita. Jos eläimellä oli vähintään kolme edellä mainituista oireista, luokiteltiin se sairaaksi. Mikäli eläimellä oli selkeä kuume (yli 40 C) tai sen hengitystiheys oli yli $50/\text{min}$, luokiteltiin se kirjanpidossa lääkittäväksi.

Tilastollisissa analyyseissä käytettiin hierarkkista lineaarista regressiota (multilevel mixed-effects linear regression). Selitettävinä tekijöinä malleissa oli SAA, Hp, Alb ja Glob. Selittävinä muuttujina oli vasikan ikä saapuessa, lääkittävä vai ei, vasikan rotu, ryhmä koko (pieni vai suuri ryhmä), serokonversio *M. bovis*-bakteerin suhteen (kyllä/ei), serokonversio rs-viruksen suhteen (kyllä/ei) sekä ab-kuurien määrä (0, 1-2 tai ≥ 3 kuuria). Hierarkkiset tasot olivat kasvatuserä $>$ karsina $>$ vasikka. Malliin tehtiin kaikista muuttujista interaktio käyntikerran kanssa (1, 2 tai 3), ja tutkittiin yhteydet selitettäviin tekijöihin käyntikerroittain. Tuloksista raportoidaan selvyyden vuoksi vain merkittävät yhteydet (P-arvo <0.05).

Lisäksi mukana tutkimuksessa oli kolme kasvumallia. Vasikoiden paino on mitattu niiden tullessa kasvattamoon sekä sen jälkeen kolme kertaa: 50 päivän kasvu juottokauden lopussa, 200 päivän kasvu sekä kasvu teurastukseen asti. Ensimmäisen kerran painomittausta on verrattu kolmeen seuraavaan mittaukseen. Selitettävinä tekijöinä malleissa olivat kasvu juottokaudella (50 päivän kohdalla), 200 päivän kohdalla ja

teurasikäisenä. Selittävinä tekijöinä olivat SAA, haptoglobiini, albumiini, globuliini, ikä saapuessa, antibioottikuurien määrä luokiteltuna, kipulääkityskerrat, sukupuoli, rotu ja ryhmäkoko. Merkitsemättömät tekijät poistettiin malleista yksitellen kunnes päästiin lopullisiin malleihin. Kasvumalleista saadaan selville eri tekijöiden vaikutusta siihen, kuinka eläin kasvaa kasvatuksen eri vaiheissa. Malleissa mukana olevista tekijöistä akuutin vaiheen proteiinit ja globuliinit ovat määritetty ensimmäisellä tutkimuskerralla, lääkitykset ovat juottokauden aikana annettuja.

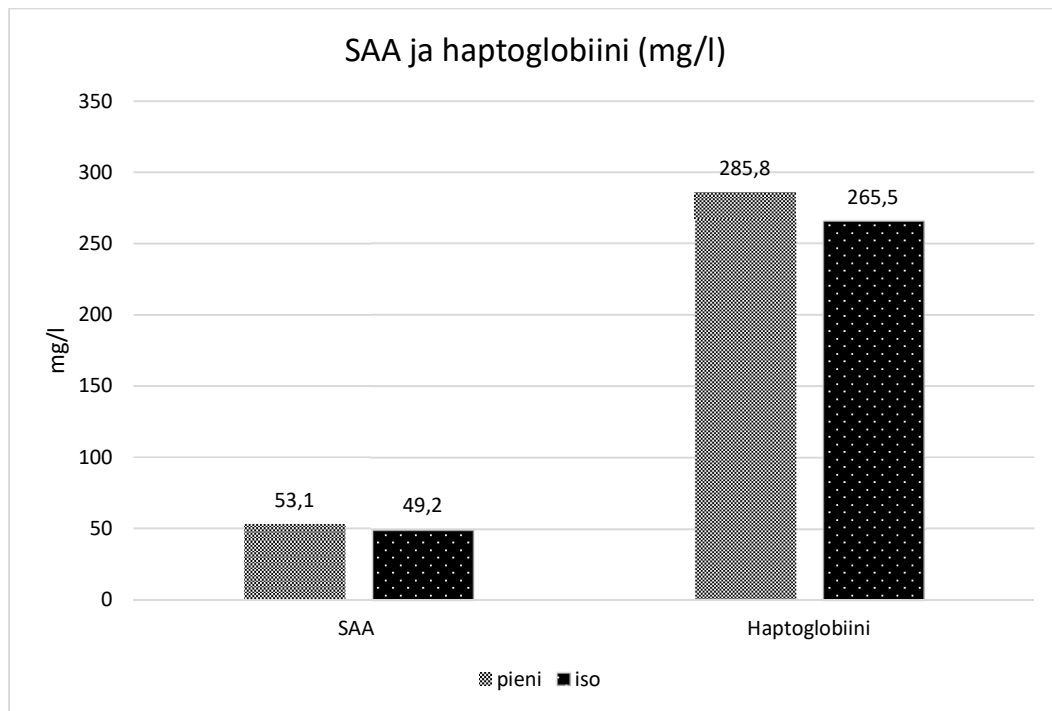
Tilastolliset analyysit tehtiin statistiikkaohjelmalla Stata/MP 14.1 for Windows (StataCorp LP, Texas, USA).

4 TULOKSET

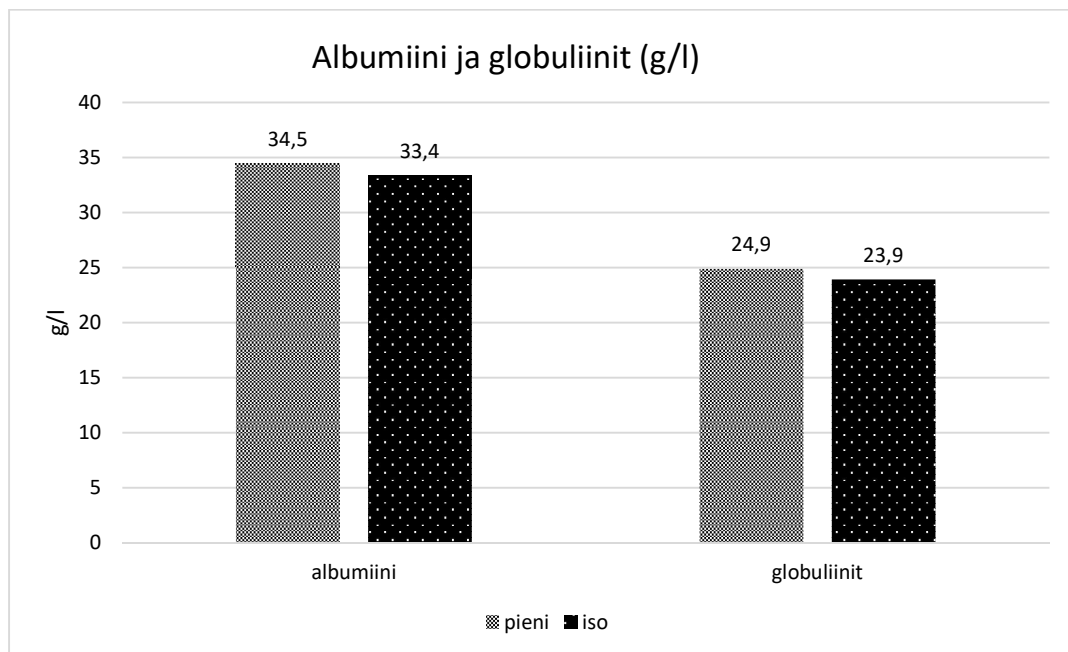
4.1. Deskriptiivinen statistiikka

Viidesosa tutkimuksen vasikoista oli lehmävasikoita ja loput sonneja. Valtaosa eläimistä oli maitorotuisia: lähes puolet vasikoista oli holsteineja (45,8 %), seuraavaksi suurin osuus oli ayrshirejä (37,4 %). Kolme vasikoista oli suomenkarjaa ja vajaa viidennes liharoturisteytyksiä (16,8 %). Saapuneiden eläinten ikä vaihteli 9 vuorokaudesta 67 vuorokauden ikään. Paino kasvattamoon saapumishetkellä puolestaan vaihteli 32 - 100 kg välillä.

Kolmannella mittauskerralla SAA-pitoisuus pienten ryhmien vasikoilla oli keskimäärin 53,1 mg/l (\pm 36,6 mg/l) ja isojen ryhmien vasikoilla 49,2 mg/l (\pm 38,3 mg/l). Haptoglobiinin pitoisuus pienissä ryhmissä oli keskimäärin 285,8 mg/l (\pm 301,7 mg/l) ja isoissa ryhmissä 265,5 mg/l (\pm 281,5 mg/l). SAA- ja haptoglobiinipitoisuuksien keskiarvot on nähtävissä myös kuvassa 1. Kuvasta nähdään myös, että haptoglobiinin pitoisuudet ovat kummassakin ryhmässä moninkertaisesti korkeammat kuin SAA:n pitoisuudet.



Kuva 1. Pienen ja ison ryhmän keskimääräiset SAA- ja haptoglobiinipitoisuudet kolmannella näytteenotokerralla.



Kuva 2. Albumiinin ja globuliinien pitoisuuksien keskiarvot suurissa ja pienissä ryhmissä kolmannella näytteenotokerralla.

Albumiinin pitoisuuksien keskiarvo kolmannella mittaukskerralla pienten ryhmien vasikoilla oli puolestaan 24,5 g/l (\pm 2,1 g/l) ja isojen ryhmien vasikoilla 33,4 g/l (\pm 2,0 g/l). Globuliinien keskiarvot olivat pienissä ryhmissä 24,9 g/l (\pm 4,1 g/l) ja isoissa ryhmissä 23,9 g/l (\pm 4,0 g/l). Albumiinin ja globuliinien pitoisuuksien keskiarvot on esitetty kuvassa 2.

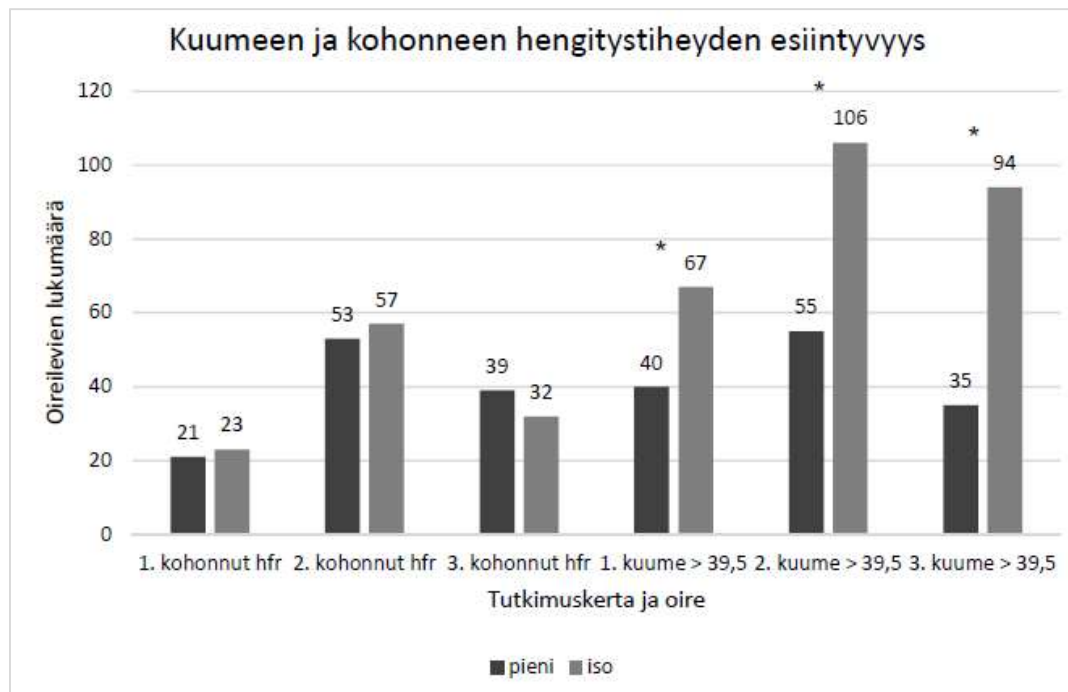
Päiväkasvujen keskiarvot olivat 50 päivän kasvumittauksessa pienissä ryhmissä 737,17 Ig/vrk (\pm 239,45 g/vrk) ja isoissa ryhmissä 766,46 g/vrk (\pm 226,99 g/vrk). 200 päivän mittauksessa keskimääräiseksi päiväkasvuksi mitattiin pienten ryhmien vasikoilla 1101,24 g/vrk (\pm 150,12 g/vrk) ja isojen ryhmien vasikoilla 1108,74 g/vrk (\pm 138,90 g/vrk). Teurasikään mennessä eläinten keskimääräinen päiväkasvu oli puolestaan pienissä ryhmissä 957,09 g/vrk (\pm 101,65 g/vrk) ja isoissa ryhmissä 954,80 g/vrk (\pm 93,16 g/vrk).

Kasvumalleissa käytetyt akuutin vaiheen proteiinit ja globuliinit on mitattu ensimmäisellä tutkimuskerralla. Tällöin SAA:n keskimääräinen pitoisuus oli pienissä ryhmissä 62,8 mg/l (\pm 40,9 mg/l) ja isoissa ryhmissä 60,1 mg/l (\pm 34,8 mg/l). Haptoglobiinin pitoisuuden keskiarvo oli pienissä ryhmissä 180,4 mg/l (\pm 134,9 mg/l) ja isoissa ryhmissä 173,0 mg/l (\pm 111,0 mg/l). Albumiinin keskimääräiset pitoisuudet olivat puolestaan pienissä ryhmissä 33,9 g/l (\pm 2,4 g/l) ja isoissa ryhmissä 33,6 g/l (\pm 2,5 g/l). Globuliinien keskiarvot olivat pienissä ryhmissä 19,8 g/l (\pm 4,9 g/l) ja isoissa ryhmissä 19,5 g/l (\pm 4,7 g/l).

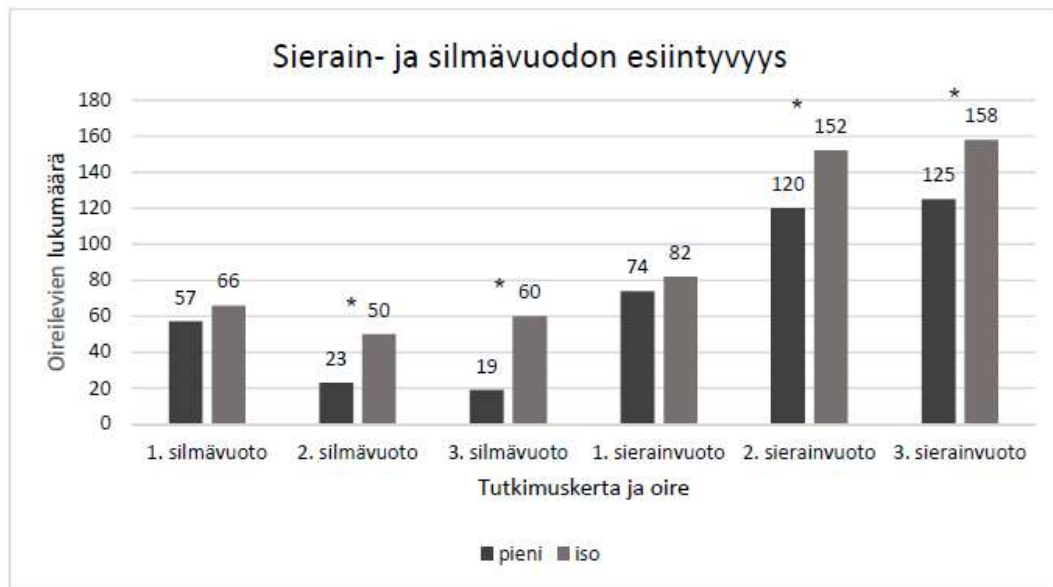
4.2. Kliiniset oireet

Vasikoiden kliinisiä oireita isoissa ja pienissä ryhmissä käyntikerroittain on esitetty kuvissa 3 ja 4. Kuvassa 3 on eriteltyä käyntikerroittain hengitystiheydeltään kohonneiden ja kuumeilevien eläinten määrät kummassakin ryhmäkoossa. Kuvia tulkittaessa on otettava huomioon, että niissä on esitetty kaikkien isoissa tai pienissä ryhmissä kasvatettujen vasikoiden kunkin oireen mukaisesti oireilevien lukumäärä käyntikerroittain eriteltyä. Kuvissa ei siis ole eriteltyä kliinisten oireiden esiintymistä eräkohtaisesti, vaan ainoastaan ryhmäkoon perusteella kaikkien erien oireilevien määrät käyntikertakohtaisista kliinisistä tutkimuksista.

Kummassakin ryhmäkoossa useimmin esiintyneenä oireena nähdään olleen sierainvuodon. Tutkimuksessa oli erikseen kirjattuna myös sierain- ja silmävuotojen koostumus (kirkas, samea, märkäinen), mutta niihin ei perehdytä tarkemmin tässä työssä. Seuraavaksi eniten esiintynyt oire on ollut kummassakin ryhmäkoossa kuume. Kuvasta 1 nähdään, että pienissä ryhmissä kuumeilevien lukumäärä on ollut jokaisella tutkimuskerralla merkitsevästi alhaisempi kuin isoissa ryhmissä. Kuvasta 2 puolestaan nähdään, että toisella ja kolmannella tutkimuskerralla sierain- ja silmävuotoa on ollut merkitsevästi vähemmän pienissä ryhmissä.



Kuva 3. Kohonneen hengitystiheyden (hfr >45/min) ja kuumeen esiintyminen vasikoilla kummassakin ryhmäkoossa (isot ryhmät = yhteensä 238 vasikkaa, pienet ryhmät = yhteensä 238 vasikkaa) tutkimuskerroittain eriteltynä. Ryhmien välillä oireilevien lukumäärän merkitsevät erot on merkitty tähdellä (*, $p < 0,05$).



Kuva 4. Silmä- ja sierainvuodon esiintyminen vasikoilla kummassakin ryhmäkoossa (isot ryhmät = yhteensä 238 vasikkaa, pienet ryhmät = yhteensä 238 vasikkaa) tutkimuskerroittain esiteltynä. Ryhmien välillä oireilevien lukumäärän merkitsevät erot merkitty tähdellä (*, $p < 0,05$).

4.3 Ryhmäkoon vaikutus akuutin vaiheen proteiineihin ja globuliineihin

Ensimmäisellä ja toisella tutkimuskerralla ei havaittu yhteyksiä ryhmäkoon ja akuutin vaiheen proteiinien tai globuliinien välillä. Kolmannella tutkimuskerralla yhteys edellä mainittujen välillä havaittiin. Taulukoissa 1, 2 ja 3 nähdään kokonaisuudessaan tutkimuksessa viimeisellä tutkimuskerralla saadut tulokset eri tekijöiden vaikutuksesta akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksiin veressä. Taulukossa 4 on esitetty vastaavat tulokset globuliinien osalta. Muita tarkasteltuja tekijöitä ryhmäkoon lisäksi olivat vasikoiden ikä, lääkitykset, *Mycoplasma bovis* -serokonversio sekä vasikoiden rotu. Tässä lissensiaattityössä keskitytään kuitenkin pääasiassa ryhmäkoon ja lääkitysten yhteyteen akuutin vaiheen proteiineihin sekä globuliineihin.

Taulukko 1. Vasikoiden iän, lääkitysten, ryhmäkoon, *Mycoplasma bovis* -serokonversion (mbovis-sk) sekä rodun (ayrshire, liharodut tai holstein) vaikutus SAA:n pitoisuuksiin (mg/l) kolmannella näytteenottokerralla.

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo
Ikä saapuessa	469	-0,03	-0,054 -0,005	0,018
Lääkittävä ei	419	0		
Lääkittävä kyllä	50	0,426	0,225 0,626	<0,001
Ryhmä (pieni)	236	0		
Ryhmä (iso)	233	-0,226	-0,351 -0,100	<0,001
mbovis-sk ei	461	0		
mbovis-sk kyllä	8	0,507	0,045 0,969	0,031
Rotu (ay)	175	0		
Rotu (lihar)	80	-0,128	-0,305 0,050	0,159
Rotu (hf)	214	-0,148	-0,281 -0,014	0,03

SAA (seerumin amyloidi-A)

Taulukossa 1 on nähtävissä ryhmäkoon yhteys plasman SAA-pitoisuuksiin. Isossa ryhmässä SAA-arvot olivat merkitsevästi alhaisempia ($p < 0,001$) verrattuna pieniin ryhmiin.

Haptoglobiini

Taulukossa 2 on esitetty ryhmäkoon ja plasman haptoglobiinin pitoisuuksien välistä yhteyttä. Myös haptoglobiinin osalta isoissa ryhmissä pitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisempia ($p = 0,010$) kuin pienissä ryhmissä kasvatettujen vasikoiden pitoisuudet.

Taulukko 2. Lääkitysten, ryhmäkoon sekä *Mycoplasma bovis* -serokonversion vaikutus haptoglobiinin pitoisuuksiin (mg/l) kolmannella näytteenottokerralla.

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo
Lääkittävä ei	419	0		
Lääkittävä kyllä	50	0,606	0,453 0,759	<0,001
Ryhmä (pieni)	236	0		
Ryhmä (iso)	233	-0.123	-0,217 -0,030	0,010
mbovis-sk ei	461	0		
mbovis-sk kyllä	8	0,386	0,029 0,743	0,034

Albumiini

Taulukossa 3 on esitetty albumiinin plasmapitoisuuksien ero erikokoisten ryhmien välillä. Ison ryhmän eläimillä albumiinin pitoisuudet ovat merkitsevästi alhaisemmat ($p < 0,001$) kuin pienten ryhmien vasikoilla.

Taulukko 3. Vasikoiden iän, saatujen antibioottikuurien määrän, ryhmäkoon sekä rodun (ayrshire, liharotu tai holstein) vaikutus albumiinipitoisuuteen (g/l) kolmannella näytteenotokerralla.

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo
Ikä saapuessa	466	0,107	0,050 0,163	<0,001
Ab-kuurit 0	40	0		
Ab-kuurit 1-2	311	0,385	-0,315 1,084	0,281
Ab-kuurit ≥ 3	115	0,916	0,145 1,686	0,020
Ryhmä (pieni)	234	0		
Ryhmä (iso)	232	-1,066	-1,498 -0,634	<0,001
Rotu (ay)	174	0		
Rotu (lihar)	80	0,365	-0,199 0,029	0,204
Rotu (hf)	212	0,433	0,006 0,860	0,047

Globuliinit

Taulukossa 4 on esitetty globuliinien plasmapitoisuuksien erot ryhmäkokojen välillä. Pitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisempia ($p = 0,033$) isoissa ryhmissä pieniin ryhmiin verrattuna.

Taulukko 4. Iän, lääkitysten, antibioottikuurien määrän, ryhmäkoon sekä rodun (ayrshire, liharotu tai holstein) vaikutus globuliinien pitoisuuteen (g/l) kolmannella näytteenottokerralla.

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo
Ikä saapuessa	466	0,095	0,060 0,130	<0,001
Lääkittävä ei	416	0		
Lääkittävä kyllä	50	1,006	0,069 1,944	0,035
Ab-kuurit 0	40	0		
Ab-kuurit 1-2	311	-1,469	2,812 -0,127	0,032
Ab-kuurit ≥ 3	115	-2,557	-4,039 -1,075	0,001
Ryhmä (pieni)	234	0		
Ryhmä (iso)	232	-0,987	-1,894 -0,079	0,033
Rotu (ay)	174	0		
Rotu (lihar)	80	-0,101	-1,190 0,987	0,855
Rotu (hf)	212	-1,097	-1,916 -0,279	0,009

4.4 Päiväkasvut

Kasvumalleista saadaan selville eri tekijöiden vaikutusta siihen, kuinka eläin kasvaa kasvatuksen eri vaiheissa. Malleissa mukana olevista tekijöistä akuutin vaiheen proteiinit ja globuliinit ovat määritetty ensimmäisellä tutkimuskerralla, lääkitykset ovat juottokauden aikana annettuja.

50 päivän kasvumalli

Taulukossa 5 on esitetty SAA:n ja globuliinien, saapumisiän, lääkitysten, sukupuolen sekä rodun yhteyksiä vasikoiden 50 päivän kasvuun. Merkitsevästi positiivisia kasvuun yhteydessä olevia tekijöitä ovat mallin mukaan globuliinien pitoisuus ensimmäisellä tutkimuskerralla ($p < 0,001$), saapumisikä ($p < 0,001$), yli kolmen antibioottikuurin saaminen ($p = 0,03$) sekä holstein-rotuisuus ($p = 0,001$). Sonnien kasvu oli nopeampaa kuin hiehojen ($p = 0,038$). Merkitsevästi negatiivisia kasvuun yhteydessä olevia tekijöitä sen sijaan vaikuttavat olevan ensimmäisen tutkimuskerran kohonnut SAA:n pitoisuus ($p = 0,004$) sekä kipulääkityskertojen määrä ($p = 0,013$).

Taulukko 5. Akuutin vaiheen proteiinien, saapumisiän, lääkitysten, sukupuolen ja rodun vaikutus vasikoiden kasvuun 50 päivän kohdalla (g/vrk).

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo	Wald test p-arvo
SAA mg/l	466	-0,66	-1,10 -0,21	0,004	
Globuliinit g/l	466	6,78	3,26 10,30	<0,001	
Ikä saapuessa	466	11,05	9,14 12,95	<0,001	
Ab-kuurit 0	40	0			0,038
Ab-kuurit 1-2	312	28,11	-30,92 87,14	0,351	
Ab-kuurit ≥ 3	114	73,74	6,99 140,49	0,03	
Kipulääkityskerrat	466	-9,13	-16,36 -1,89	0,013	
Sukupuoli hieho	81	0			0,036
Sukupuoli sonni	385	53,33	3,58 103,08		
Rotu (ay)	174	0			0,034
Rotu (lihar)	79	7,58	-46,84 62,00	0,785	
Rotu (hf)	213	61,92	26,10 97,75	0,001	
_cons		354,3	229,4 479,2	0,001	

200 päivän kasvumalli

Taulukossa 6 on esitetty kasvumalli, jossa on huomioitu SAA:n pitoisuuden, iän, sukupuolen ja rodun ennustettava yhteys vasikoiden kasvuun 200 päivän aikana. Merkitsevästi positiivinen yhteys on mallin mukaan vasikoiden saapumisiällä ($p = 0,001$), sukupuolella (sonneilla parempi, $p < 0,001$) sekä holstein-rotuisuudella ($p = 0,017$). Kohonneella SAA:n pitoisuudella sen sijaan on merkitsevästi negatiivinen yhteys kasvuun ($p = 0,013$).

Taulukko 6. SAA:n, saapumisiän, sukupuolen ja rodun vaikutus vasikoiden kasvuun 200 päivän kohdalla (g/vrk).

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo	Wald test p-arvo
SAA mg/l	466	-0,43	-0,76 -0,09	0,013	
Ikä saapuessa	466	2,43	1,02 3,84	0,001	
Sukupuoli	80	0			<0,001
hieho					
Sukupuoli	386	89,71	52,17 127,25		
sonni					
Rotu (ay)	175	0			0,027
Rotu (lihar)	78	-6,56	-47,13 34,02	0,751	
Rotu (hf)	213	32,48	5,87 59,08	0,017	
_cons		1073,97	1019,96 1127,98	<0,001	

Kasvu teurastukseen asti

Taulukossa 7 on esitetty akuutin vaiheen proteiinien, saapumisiän, antibioottikuurien, sukupuolen ja rodun ennustettavaa yhteyttä vasikoiden kasvuun teurastukseen asti. Akuutin vaiheen proteiineista juottokauden kohonneella SAA-pitoisuudella vaikuttaa olevan negatiivinen yhteys koko kasvatusajan kasvuun ($p = 0,014$). Myös albumiinin pitoisuudella on mallin mukaan negatiivinen yhteys kasvuun ($p = 0,002$). Juottokauden kohonneella haptoglobiinipitoisuudella ei sen sijaan näytä olevan yhteyttä kasvun huononemiseen ($p = 0,013$). Merkitsevästi positiivisia yhteyksiä kasvuun vaikuttavat olevan saapumisikä ($p = 0,001$), juottokaudella kolmen tai sitä useamman antibioottikuurin saaminen ($p = 0,003$), sukupuoli (sonneilla parempi kasvu, $p < 0,001$) sekä liharotuisuus ($p = 0,001$).

Taulukko 7. Akuutin vaiheen proteiinien, saapumisiän, antibioottikuurien, sukupuolen ja rodun vaikutus kasvuun teurastukseen asti (g/vrk).

	n	kerroin	luottamusväli	p-arvo	Wald test p-arvo
SAA mg/l	444	-0,37	-0,66 -0,07	0,014	
Haptoglobiini mg/l	444	0,11	0,02 0,19	0,013	
Albumiini g/l	444	-6,57	-10,83 -2,31	0,002	
Ikä saapuessa	444	2,09	0,86 3,31	0,001	
Ab-kuurit 0	39	0			0,004
Ab-kuurit 1-2	299	28,01	-8,46 64,48	0,132	
Ab-kuurit ≥ 3	106	61,41	21,27 101,55	0,003	
Sukupuoli hieho	80	0			<0,001
Sukupuoli sonni	364	168,22	137,05 199,39		
Rotu (ay)	163	0			<0,001
Rotu (lihar)	77	63,71	29,92 97,49	0,001	
Rotu (hf)	204	3,15	-19,28 25,57	0,783	
cons		1137,39	990,00 1284,77	<0,001	

4.5 Lääkitykset

Tutkimuksessa kirjattiin erikseen juottokauden kipu- ja antibioottilääkitysten määrät sekä lääkitysten kokonaismäärät. Antibioottikuuri ja kipulääkitys aloitettiin, mikäli vasikalla oli vähintään kaksi seuraavista oireista: apaattisuus, voimakkaasti kohonnut hengitystiheys ($> 60/\text{min}$) tai yli $40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$:n kuume. Lievissä tapauksissa sairas vasikka sai vain tulehduskipulääkkeen.

Juottokauden aikana antibioottikuureja annettiin yhteensä 1417 kpl, joista valtaosa aloitettiin hengitystietulehdusoireiden takia. Kipulääkityskertoja kertyi yhteensä 1347, joista niin ikään suurin osa annettiin hengitystietulehduksen oireiden takia. Ryhmäkoosta riippumatta vasikoita lääkittiin runsaasti, lääkitysmäärissä ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja eri ryhmäkokojen välillä.

5 POHDINTA

Tutkimuksen hypoteesina oli, että pienemmissä ryhmissä eläinten sairastuvuus hengitystieinfektioihin olisi vähäisempää kuin suurissa ryhmissä, minkä myötä eläimet myös kasvaisivat paremmin. Lisäksi haluttiin selvittää, onko vasikoiden sairastuvuudella ja ryhmäkoolla yhteyttä eläinten kasvuun. Tulokset eivät olleet kaikilta osin yhteneviä aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa.

Akuutin vaiheen proteiinit ja niiden yhteys hengitystietulehduksiin

Tutkimuksessa mitatut akuutin vaiheen proteiinit antavat viitteitä eläimen elimistössä olevasta tulehduksesta. Vasikkakasvattamoiden ollessa kyseessä tulehdus sijoittuu hyvin usein hengitysteihin. Hengitystietulehdusten on havaittu nostavan akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksia (Orro ym. 2009). Tutkimuksessamme akuutin vaiheen proteiinien (SAA, haptoglobiini) pitoisuudet olivat suurissa ryhmissä kasvatetuilla vasikoilla matalampia kuin pienemmissä ryhmissä kasvatetuilla. Negatiivisena akuutin vaiheen proteiinina pidetyn albumiinin pitoisuudet sen sijaan olivat alhaisempia suurissa ryhmissä kuin pienissä ryhmissä. Toisaalta akuutin vaiheen proteiinien pitoisuuksien on

todettu vaihtelevan myös yksilöiden välillä. Vaihteluun vaikuttavia tekijöitä on arveltu olevan mm. rotu sekä mahdolliset subkliiniset infektiot (Seppä-Lassila ym. 2017).

Eri taudinaiheuttajien on arveltu vaikuttavan eri tavalla akuutin vaiheen proteiinien muodostumiseen vasikoiden elimistössä. Orro ym. (2011) havaitsi primäärisen hengitystieinfektion aiheuttaneen RS-viruksen nostavan ensin SAA:n ja LBP:n (lipopolysaccharide binding protein, lipopolysakkarideja sitova proteiini) pitoisuuksia. Jälkitautilta tullut bakteeri-infektio sen sijaan nosti edellä mainittujen proteiinien pitoisuuksia voimakkaammin. Myös haptoglobiinin pitoisuuksien havaittiin nousevan bakteeri-infektion seurauksena. Bakteeri-infektioon sairastumattomalla ja tutkimuksen kliinisesti terveimmällä vasikalla sen sijaan ei todettu haptoglobiinipitoisuuden nousua. Haptoglobiinin nousun arveltiin siis vaativan vakavampaa tulehdustilaa hengityselimissä. Myös tämän tutkimuksen tuloksissa on nähtävissä, että *M. bovis* -serokonversiolla (vasta-ainemääritystuloksen muutos vasta-aineiden ilmaantumisen seurauksena) ja kohonneella haptoglobiinin pitoisuudella on yhteys. Vastaavanlainen yhteys havaittiin myös *M. bovis* -serokonversion ja SAA-pitoisuuden kohoamisen välillä. Nikunen ym. (2007) havaitsi niin ikään *P. multocida*-bakteerin nostaneen kaikkien tutkittujen akuutin vaiheen proteiinien (AGP = alfa-1-acid glycoprotein = hapan alfa-1 glykoproteiini, fibrinogeeni, haptoglobiini, SAA, LBP) pitoisuuksia.

Ryhmäkoon vaikutus sairastuvuuteen

Tutkimuksen yhtenä tavoitteena oli selvittää, saadaanko vasikoiden sairastuvuutta hengitystietulehduksiin vähennettyä ryhmäkokoa pienentämällä. Sairastuvuutta tutkittiin akuutin vaiheen proteiinien määrittelyllä sekä seuraamalla vasikoiden kliinisiä oireita. Lisäksi haluttiin selvittää, mikä vaikutus vasikoiden sairastuvuudella ja ryhmäkoolla on eläinten kasvuun. Tutkimuksen hypoteesina oli, että pienemmissä ryhmissä eläinten sairastuvuus hengitystieinfektioihin olisi vähäisempää kuin suuressa ryhmässä.

Aiemmissa tutkimuksissa suuremmissa ryhmissä on havaittu hengitystiesairauksien ilmaantuvuuden lisääntymistä (Svensson & Liberg 2006), vaikeutuneen hengityksen esiintyvyyden kasvua (Brscic ym. 2012) sekä korkeampaa yskimisen esiintymistä (Abdelfattah ym. 2015) enemmän kuin pienemmissä ryhmissä. Tutkimuksessamme ei suoranaisesti tutkittu edellä mainittuja asioita, mutta korkeammat akuutin vaiheen proteiinien pitoisuudet pienissä vasikkaryhmissä viittaavat kuitenkin siihen, että niissä sairastuvuus oli korkeampaa kuin isoissa ryhmissä. Vaikka Abdelfattah ym. (2015)

aineiston mukaan neljännen kuukauden kohdalla havaittiin enemmän sierainvuotoa pienissä (kahden tai neljän eläimen) kuin isoissa (kahdeksan vasikan) ryhmissä, oli tuloksissa kuitenkin havaittavissa yhteys suuremman ryhmäkoon ja korkeamman hengitystietulehdusten ilmaantuvuuden kanssa. Sierainvuodolle on arveltu olevan myös muita syitä kuin hengitystietulehdus, esimerkiksi hengitysilman pölyisyys (Leruste ym. 2012).

Mahdollisia syitä hypotesimme vastaiseen tulokseen ryhmäkoon vaikutuksesta sairastuvuuteen on varmasti useita. Yhtenä mahdollisena syynä voi olla se, että ison ja pienten ryhmien vasikat olivat ryhmittelystä huolimatta samassa ilmatilassa kummassakin osastossa. Tästä syystä bakteerit ja virukset ovat todennäköisesti levinneet karsinasta toiseen, vaikkei turpakontakti eri ryhmien välillä olekaan ollut mahdollista. Toinen mahdollinen tekijä voi olla myös tuttien määrä: joka toisessa pienessä ryhmässä tutteja oli vain kaksi kappaletta, joka toisessa kymmenen. Vähäinen tuttien määrä lisää taudinaiheuttajien tartuntamahdollisuuksia yksilöstä toiseen. Toisaalta vasikat ovat joka tapauksessa turpakontaktissa keskenään (Svensson ym. 2003). Tuttien määrän merkitys tilanteessa ei siis ole yksiselitteinen.

Vasikoiden kasvu

SAA:n kohonneella pitoisuudella on havaittu olevan negatiivinen yhteys kasvuun (Seppä-Lassila ym. 2017). Myös tässä tutkimuksessa saatiin vastaavia tuloksia: kaikissa kasvumalleissa ensimmäisen mittauskerran kohonneella SAA-pitoisuudella vaikutti olevan negatiivinen yhteys kasvuun. Kohonneilla haptoglobiinipitoisuuksilla ei sen sijaan näyttänyt olevan negatiivista yhteyttä kasvuun.

50 päivän kasvumallissa nähdään, että globuliinien pitoisuudella on positiivinen yhteys juottokauden aikaiseen kasvuun. Ainakin yhdeksi selitykseksi tälle voisi ajatella emältä ternimaidossa saatuja maternaalisia vasta-aineita. Hyvälaatuista ternimaitoa saaneilla vasikoilla on hyvin todennäköisesti korkeammat vasta-ainetasot kuin vähän tai huonolaatuista ternimaitoa saaneilla vasikoilla. Virtala ym. (1999) havaitsi seerumin matalan IgG-tason ternimaitojuoton jälkeen lisäävän merkittävästi vasikan riskiä sairastua keuhkotulehdukseen. Oletettavasti sairastuneen vasikan kasvu on heikompa kuin terveellä eläimellä. Tästä syystä voisi ajatella, että korkeammilla vasta-ainetasoilla olisi yhteys myös parempaan kasvuun. Ternimaidosta peräisin olevien vasta-aineiden puoliintumisaika vaihtelee 11,5-16 päivän välillä (Barrington & Parish 2001).

Sairaat vasikat saavat luonnollisesti enemmän lääkityksiä kuin terveet lajitoverinsa. Tulostemme mukaan myös lääkkeiden käytöllä saattaa olla vaikutusta kasvuun. 50 päivän kasvumallissa havaittiin negatiivinen yhteys kipulääkityskertojen ja kasvun välillä. Lienee mahdollista, että kipulääkkeitä saaneet vasikat olisivat jonkin taustasyyn takia vaatineet muutakin hoitoa kuin kipulääkkeen. Tällöin kasvu on voinut jäädä heikommaksi kuin vasikoilla, joilla ei ole ollut tarvetta kipulääkityksille. Toisaalta kasvumalleissa ei ole eritelty, ovatko kipulääkityt vasikat saaneet samanaikaisesti muitakin lääkityksiä, joten edellä mainitun teorian paikkaansa pitävyyttä ei voi kuin arvailla.

Kasvumallissa teurastukseen asti sen sijaan nähtiin positiivinen yhteys ≥ 3 antibioottikuurin ja kasvun välillä. Berge ym. (2005) havaitsi, että suun kautta profylaktisesti antibioottia saaneilla vasikoilla kasvu oli parempaa kuin niillä, jotka eivät antibioottia saaneet. Ulkomailla antibioottien käyttö kasvunedistäjänä onkin ollut arkipäivää. Voisi siis miettiä, onko yli kolmen antibioottikuurin saamisessa ja niiden positiivisessa yhteydessä kasvuun kyse antibioottien kasvunedistämisaikutuksesta, vaikka lääkitykset onkin aloitettu kliinisten oireiden perusteella. Jo edellä mainituksa, viime vuosikymmenellä julkaistussa tutkimuksessa on oltu tietoisia kasvavasta antibioottiresistenssiongelmaasta. Silti antibioottien käyttö ulkomailla on huomattavasti suuremmassa mittakaavassa kuin Suomessa (ECDC, EFSA & EMA 2017).

Rodun ja sukupuolen vaikutus kasvuun lienee kiistaton: sonneilla kasvu on parempaa verrattuna hiehoihin ja liharotuisilla parempaa verrattuna maitorotuisiin nautoihin.

Lääkitykset

Ryhmäkoosta huolimatta lääkkeitä käytettiin sekä isoissa että pienissä ryhmissä runsaasti. Vastaavaa on havaittu myös Abdelfattah ym. (2015) tutkimuksessa, jossa ryhmäkoosta riippumatta käytettiin myös runsaasti antibiootteja: 2 vasikan ryhmissä 62,5 %, 4 vasikan ryhmissä 66,7 % ja 8 vasikan ryhmissä 61,5 % vasikoista lääkittiin. Toisaalta verrattaessa ulkomaisia tutkimuksia suomalaisiin tutkimuksiin on huomioitava eri maiden väliset erot antibioottien käytössä. Edellä mainittu tutkimus on tehty Yhdysvalloissa, joissa antibiootteja todennäköisesti käytetään huomattavasti runsaammin kuin Suomessa, myös ennaltaehkäisevästi käytettynä. Tässä tutkimuksessa lääkitykset aloitettiin vain kliinisten oireiden perusteella.

Päätelmät

Ryhmäkoon vaikutuksesta vasikoiden sairastuvuuteen ja kasvuun on olemassa vielä toistaiseksi suhteellisen vähän dataa. Aihe on kuitenkin tärkeä: vasikoiden sairastuvuus ja siitä aiheutuvat kustannukset lisäävät tuottajan rahallisia tappioita jo muutenkin heikossa taloustilanteessa. Lisäksi eläinten hyvinvointi heikkenee huomattavasti niiden sairastuessa. Tarvetta lisätutkimuksille aiheesta olisi siis varmasti, jotta tuottajien taloustilannetta ja eläinten hyvinvointia saataisiin kohennettua suunnitelmallisemmalla eläintenpidolla.

Tutkimusasetelma oli hyvin realistinen ajatellen naudanlihan kasvatusta Suomessa nykypäivänä. Vasikkakasvattamot ovat hyvin harvoin enää pieniä yksiköitä, joten 40 vasikan ryhmä koko voi olla lähellä todellisuutta monessa kasvattamossa. Monet aiemmista ryhmäkoon ja sairastuvuuden välistä korrelaatiota käsittelevistä tutkimuksista on tehty koeasetelmissa, joissa suuri ryhmä koko on ollut korkeintaan kymmenen vasikan luokkaa. Poikkeus on Svensson & Libergin (2006) tutkimus, jossa suurissa ryhmissä eläimiä oli 12-18. Tutkimusasetelmien pienten ryhmä kokojen lisäksi myös olosuhteet ja käytännöt eläinten kasvatuksessa ovat monissa maissa hyvin erilaisia verrattuna Suomeen, joten senkin takia kotimaista tutkimusta olisi toivottavaa saada enemmän.

Koeasetelmamme heikoin puoli oli luultavasti se, että eri kokoiset ryhmät olivat samassa ilmatilassa toistensa kanssa. Mikäli tutkimus tehtäisiin uudestaan tiloissa, joissa isot ryhmät olisivat erillisessä ilmatilassa pienten ryhmien kanssa, voisivat tulokset olla enemmän hypoteesimme kaltaisia. Kaikista ihanteellisinta olisi, jos kaikilla ryhmillä olisivat omat ilmatilansa. On kuitenkin ymmärrettävää, että käytännössä edellä mainittu ratkaisu olisi lähes mahdotonta toteuttaa jo pelkästään kustannusteknisistä syistä.

LÄHTEET

Abdelfattah EM, Karousa MM, Schutz MM, Lay Jr. DC, Marchant-Forde JN, Eicher SD. Acute phase cytokines, TAC1, and toll-like receptor4 mRNA expression and health associated with group size in veal calves. *Veterinary immunology and immunopathology* 2015, 164: 118-126

Arcangioli MA, Duet A, Meyer G, Dernburg A, Bézille P, Poumarat F, Le Grand D. The role of *Mycoplasma bovis* in bovine respiratory disease outbreaks in veal calf feedlots. *The veterinary journal* 2008, 177: 89-93.

Autio T, Pohjanvirta T, Holopainen R, Rikula U, Pentikäinen J, Huovilainen A, Rusanen H, Soveri T, Sihvonon L, Pelkonen S. Etiology of respiratory disease in non-vaccinated, non-medicated calves in rearing herds. *Veterinary microbiology* 2007, 119: 256-265.

Barrington GM, Parish SM. Bovine neonatal immunology. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice* 2001, 17: 463-476.

Berge ACB, Lindeque P, Moore DA, Sischo WM. A clinical trial evaluating prophylactic and therapeutic antibiotic use on health and performance of preweaned calves. *Journal of dairy science* 2005, 88: 2166-2177.

Brodersen BW. Bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice* 2010, 26: 323-333.

Brscic M, Leruste H, Heutinck LFM, Bokkers EAM, Wolthuis-Fillerup M, Stockhofe N, Gottardo F, Lensink BJ, Cozzi G, Van Reenen CG. Prevalence of respiratory disorders in veal calves and potential risk factors. *Journal of dairy science* 2012, 95: 2753-2764.

Callan RJ, Garry FB. Biosecurity and bovine respiratory disease. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice* 2002, 18: 57-77.

Caswell JL, Bateman KG, Cai HY, Castillo-Alcala F. *Mycoplasma bovis* in respiratory disease of feedlot cattle. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice* 2010, 26: 365-379.

Dowling A, Hodgson JC, Schock A, Donachie W, Eckersall PD, Mckendrick IJ. Experimental induction of pneumonic pasteurellosis in calves by intratracheal infection with *Pasteurella multocida* biotype A:3. *Research in veterinary science* 2002, 73: 37-44.

Elintarviketurvallisuusvirasto Evira ja Helsingin yliopiston eläinlääketieteellinen tiedekunta. Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. 2016.

Ellis JA. Bovine parainfluenza-3 virus. Veterinary clinics of North America: Food animal practice 2010, 26: 575-593.

European centre for disease prevention and control, European food safety authority, European medicines agency (ECDC, EFSA & EMA 2017). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal 2017, 15: 4872.

Evira (Eviran esite). Nautojen tautidiagnostiikka – yleisimmät tutkimukset. https://www.evira.fi/globalassets/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/elaintaudit/nauta/nautaesite_291117.pdf. Haettu 7.12.2017.

Evira (Evira 2012). Eläintaudit Suomessa 2010. Eviran julkaisuja 3/2012. https://www.evira.fi/globalassets/tietoa-evirasta/julkaisut/julkaisusarjat/elaimet/elaintaudit_suomessa_2010_210312.pdf. Haettu 16.1.2018.

Evira (Evira 2013). Eläintaudit Suomessa 2012. Eviran julkaisuja 9/2013. https://www.evira.fi/globalassets/tietoa-evirasta/julkaisut/julkaisusarjat/elaimet/elaintaudit_suomessa_2012_270913.pdf. Haettu 7.12.2017.

Evira (Evira 2017). Eläintaudit Suomessa 2016. Eviran julkaisuja 2/2017. https://www.evira.fi/globalassets/tietoa-evirasta/julkaisut/julkaisusarjat/elaimet/eviran_julkaisuja_2_2017_elaintaudit_suomessa_2016.pdf. Haettu 7.12.2017.

Gorden PJ, Plummer P. Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. Veterinary clinics of North America: Food animal practice 2010, 26: 243-259.

Griffin D, Chengappa MM, Kuszak J, McVey DS. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. Veterinary clinics of North America: Food animal practice 2010, 26: 381-394.

Gulliksen SM, Jor E, Lie KI, Løken T, Åkerstedt J, Østerås O. Respiratory infections in Norwegian dairy calves. *Journal of dairy science* 2009, 92: 5139-5146

Hartikainen K, Herva T, Rautala H. Ternimaidon laatu, juotto ja passiivisen immunitetin mittaaminen vasikoilla – kirjallisuuskatsaus. *Suomen eläinlääkärilehti* 2012: 264-270.

Huuskonen A, Pihamaa P, Khalili H. Juottomäärän vaikutus vasikoiden tuotantotuloksiin ja tuotannon talouteen kolmivaihekasvatuksessa. *Maataloustieteen päivät 2006* 11.-12.1.2006 Viikki, Helsinki: esitelmä- ja posterilyhennelmät. Maa- ja elintarviketalouden tutkimuskeskus 2005: 17-36.

Härtel H, Nikunen S, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivelä S-L, Aho P, Soveri T, Saloniemi H. Viral and bacterial pathogens in bovine respiratory disease in Finland. *Acta veterinaria scandinavica* 2004, 45: 193-200.

Jacobsen S, Andersen PH, Toelboell T, Heegaard PMH. Dose dependency and individual variability of the lipopolysaccharide-induced bovine acute phase protein response. *Journal of dairy science* 2004, 87: 3330-3339.

Lago A, McGuirk SM, Bennett TB, Cook NB, Nordlund KV. Calf respiratory disease and pen microenvironments in naturally ventilated calf barns in winter. *Journal of dairy science* 2006, 89: 4014-4025.

Leruste H, Brscic M, Heutinck LFM, Visser EK, Wolthuis-Fillerup M, Bokkers EAM, Stockhofe-Zurwieden N, Cozzi G, Gottardo F, Lensink BJ, van Reenen CG. The relationship between clinical signs of respiratory system disorders and lung lesions at slaughter in veal calves. *Preventive veterinary medicine* 2012, 105: 93-100.

Lundborg GK, Svensson EC, Oltenacu PA. Herd-level risk factors for infectious diseases in Swedish dairy calves aged 0-90 days. *Preventive veterinary medicine* 2005, 68: 123-143.

Maa- ja metsätalousministeriön asetus 17/14 lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä.

http://mmm.fi/documents/1410837/1817140/Laakkeiden_luovutus_.pdf/a7ff23f1-83f0-4a3e-9bf5-51babbfc837a. Haettu 7.12.2017.

Maunsell FP, Donovan GA. *Mycoplasma bovis* infections in young calves. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice* 2009, 25: 139-177.

Murray GM, O'Neill RG, More SJ, McElroy MC, Earley B, Cassidy JP. Evolving views on bovine respiratory disease: an appraisal of selected key pathogens – part 1. The veterinary journal 2016, 217: 95-102.

Nikunen S, Härtel H, Orro T, Neuvonen E, Tanskanen R, Kivelä S-L, Sankari S, Aho P, Pyörälä S, Saloniemi H, Soveri T. Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 2007, 30: 143-151.

Orro T, Jacobsen S, LePage J-P, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T. Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. The veterinary journal 2008, 176: 182-187.

Orro T, Pohjanvirta T, Rikula U, Huovilainen A, Alasuutari S, Sihvonen L, Pelkonen S, Soveri T. Acute phase protein changes in calves during an outbreak of respiratory disease caused by bovine respiratory syncytial virus. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases 2011, 34: 23-29.

Pyörälä S, Rantala M. Makrolidit ja linkosamidit - käyttö ja mikrobilääkeresistenssi naudoilla ja sioilla. Suomen eläinlääkärilehti 2016, 122: 295-301.

Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, Hartigan P, Fanning S, Fitzpatrick ES. Veterinary microbiology and microbial disease. 2. p. Wiley-Blackwell, Yhdysvallat. 2011: 300, 373-383, 664-666, 709-710, 722-724.

Radostits O, Gay C, Hinchcliff K, Constable P. Veterinary medicine. 10. p. Saunders Ltd. 2007: 926, 1249-1251.

Rérat M, Albini S, Jaquier V, Hüsey D. Bovine respiratory disease: efficacy of different prophylactic treatments in veal calves and antimicrobial resistance of isolated *Pasteurellaceae*. Preventive veterinary medicine 2012, 103: 265-273.

Seppä-Lassila L, Eerola U, Orro T, Härtel H, Simojoki H, Autio T, Pelkonen S, Soveri T. Health and growth of Finnish beef calves and the relation to acute phase response. Livestock science 2017, 196: 7-13.

Smith PB. Large animal internal medicine. 4. p. Elsevier inc, Yhdysvallat 2009: 602, 607-622, 635.

Smith PB. Large animal internal medicine. 5. p. Elsevier inc, Yhdysvallat 2015: 614.

Snowder GD, Van Vleck LD, Cundiff LV, Bennett GL. Bovine respiratory disease in feedlot cattle: environmental, genetic and economic factors. *Journal of animal science* 2006, 84: 1999-2008.

Svensson C, Liberg P. The effect of group size on health and growth rate of Swedish dairy calves housed in pens with automatic milk-feeders. *Preventive veterinary medicine* 2006, 73: 43-53.

Svensson C, Lundborg K, Emanuelson U, Olsson S-O. Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Preventive veterinary medicine* 2003, 58: 179-197.

Tenhunen MJ, Sarjokari K, Kujala T, Utriainen M, Hovinen M, Norring M, Hartikainen K, Soveri T, Seppä-Lassila L. Vasikoiden kasvatusolosuhteet, hoito ja terveys suurissa suomalaisissa lypsykarjapihatoissa. *Suomen eläinlääkärilehti* 2015, 121: 311-319.

Virtala AMK, Gröhn YT, Mechorc GD, Erbb HN. The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Preventive veterinary medicine* 1999, 39: 25-37.